

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 417**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2019** **PCT/EP2019/071520**
87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2020** **WO20035424**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2019** **E 19755855 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2024** **EP 3837263**

54 Título: **Nuevos compuestos heterocíclicos como inhibidores de la monoacilglicerol lipasa**

30 Prioridad:

13.08.2018 EP 18188681

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.11.2024

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

BELL, CHARLES;
BENZ, JOERG;
GOBBI, LUCA;
GRETHER, UWE;
GROEBKE ZBINDEN, KATRIN;
HORNSPERGER, BENOIT;
KOCER, BUELENT;
KROLL, CARSTEN;
KUHN, BERND;
LUTZ, MARIUS DANIEL RINALDO;
O'HARA, FIONN;
RICHTER, HANS;
RITTER, MARTIN;
ROMBACH, DIDIER y
KURATLI, MARTIN

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 986 417 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos heterocíclicos como inhibidores de la monoacilglicerol lipasa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para tratamiento o profilaxis en un mamífero y, en particular, a inhibidores de monoacilglicerol lipasa (MAGL) para el tratamiento o profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer, trastornos mentales, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña y/o depresión en un mamífero.

Antecedentes de la invención

Los endocannabinoides (EC) son lípidos de señalización que ejercen sus acciones biológicas interactuando con los receptores cannabinoides (CBR), CB1 y CB2. Modulan múltiples procesos fisiológicos que incluyen neuroinflamación, neurodegeneración y regeneración tisular (Iannotti, F.A., *et al.*, *Progress in lipid research* **2016**, 62, 107-28). En el cerebro, el principal endocanabinoide, 2-araquidonoilglicerol (2-AG), se produce por diacilglicerol lipasas (DAGL) y se hidroliza por la monoacilglicerol lipasa, MAGL. MAGL hidroliza un 85 % de 2-AG; siendo hidrolizado el 15 % restante por ABHD6 y ABDH12 (Nomura, D.K., *et al.*, *Science* **2011**, 334, 809.). MAGL se expresa en todo el cerebro y en la mayoría de los tipos de células cerebrales, incluyendo las neuronas, los astrocitos, los oligodendrocitos y los microglíocitos (Chanda, P.K., *et al.*, *Molecular pharmacology* **2010**, 78, 996; Viader, A., *et al.*, *Cell reports* **2015**, 12, 798). La hidrólisis de 2-AG da como resultado la formación de ácido araquidónico (AA), el precursor de prostaglandinas (PG) y leucotrienos (LT). El metabolismo oxidativo de AA se incrementa en tejidos inflamados. Existen dos vías enzimáticas principales de oxigenación del ácido araquidónico implicadas en procesos inflamatorios, la ciclooxigenasa que produce las PG y la 5-lipoxigenasa que produce los LT. De los diversos productos de la ciclooxigenasa formados durante la inflamación, PGE2 es una de las más importantes. Estos productos se han detectado en sitios de inflamación, por ejemplo, en el líquido cefalorraquídeo de pacientes que padecen trastornos neurodegenerativos y se cree que contribuyen a la respuesta inflamatoria y a la progresión de la enfermedad. Los ratones que carecen de MAGL (Mgll^{-/-}) presentan una actividad hidrolasa de 2-AG drásticamente reducida y niveles de 2-AG elevados en el sistema nervioso, mientras que otras especies de lípidos neutros y fosfolípidos que contienen araquidonoilo, incluyendo anandamida (AEA), así como otros ácidos grasos libres, están inalteradas. Por el contrario, los niveles de AA y prostaglandinas derivadas de AA y otros icosanoides, incluyendo prostaglandina E2 (PGE2), D2 (PGD2), F2 (PGF2) y tromboxano B2 (TXB2), están fuertemente disminuidos. Las enzimas fosfolipasa A₂ (PLA₂) se han visto como la fuente principal de AA, pero los ratones carentes de cPLA₂ tienen niveles de AA inalterados en su cerebro, lo que refuerza el papel clave de MAGL en el cerebro para la producción de AA y la regulación de los procesos inflamatorios del cerebro.

La neuroinflamación es un cambio patológico común característico de las enfermedades del cerebro, incluyendo, pero no restringido a, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia y trastornos mentales tales como ansiedad y migraña). En el cerebro, la producción de icosanoides y prostaglandinas controla el proceso de neuroinflamación. El agente proinflamatorio lipopolisacárido (LPS) produce un incremento consistente y dependiente del tiempo en los icosanoides cerebrales que se atenúa notablemente en ratones Mgll^{-/-}. El tratamiento con LPS también induce una elevación generalizada en citocinas proinflamatorias incluyendo interleucina-1-a (IL-1-a), IL-1b, IL-6 y factor de necrosis tumoral-a (TNF-a) que se evita en ratones Mgll^{-/-}.

La neuroinflamación se caracteriza por la activación de las células inmunitarias inherentes del sistema nervioso central, la microglia y los astrocitos. Se ha informado de que los fármacos antiinflamatorios pueden suprimir en modelos preclínicos la activación de los neuroglíocitos y la progresión de la enfermedad, incluyendo enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple (Lleo A., *Cell Mol Life Sci.* **2007**, 64, 1403). De forma importante, la alteración genética y/o farmacológica de la actividad MAGL también bloquea la activación inducida por LPS de microglíocitos en el cerebro (Nomura, D. K., *et al.*, *Science* **2011**, 334, 809).

Además, se demostró que la alteración genética y/o farmacológica de la actividad MAGL es protectora en varios modelos animales de neurodegeneración, incluyendo, pero sin restringirse a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple. Por ejemplo, un inhibidor de MAGL irreversible se ha usado ampliamente en modelos preclínicos de neuroinflamación y neurodegeneración (Long, J. Z., *et al.*, *Nature chemical biology* **2009**, 5, 37). La inyección sistémica de dicho inhibidor da lugar al fenotipo de ratones Mgll^{-/-} en el cerebro, incluyendo un incremento en los niveles de 2-AG, una reducción en los niveles de AA y la producción de icosanoides relacionados, así como la prevención de la producción de citocinas y la activación de la microglia después de la neuroinflamación inducida por LPS (Nomura, D. K., *et al.*, *Science* **2011**, 334, 809), lo que confirma en conjunto que MAGL es una diana farmacológica.

Como consecuencia de la alteración genética y/o farmacológica de la actividad MAGL, se incrementan los niveles

endógenos del sustrato natural de MAGL en el cerebro, 2-AG. Se ha informado de que 2-AG muestra efectos beneficiosos sobre el dolor con, por ejemplo, efectos antinocisensibles en ratones (Ignatowska-Jankowska B. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2015**, 353, 424) y en trastornos mentales, tales como la depresión en modelos de estrés crónico (Zhong P. *et al.*, *Neuropsychopharmacology* **2014**, 39, 1763).

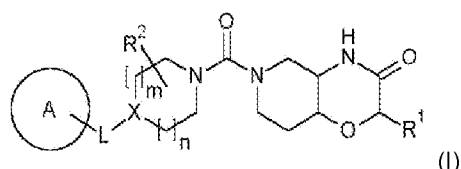
Además, los oligodendrocitos (OL), las células mielinizantes del sistema nervioso central y sus precursores (OPC) expresan el receptor canabinoide 2 (CB2) en su membrana. 2-AG es el ligando endógeno de los receptores CB1 y CB2. Se ha informado de que tanto los cannabinoides como la inhibición farmacológica de MAGL atenúan la vulnerabilidad de OL y OPC a las agresiones excitotóxicas y por lo tanto pueden ser neuroprotectores (Bernal-Chico, A., *et al.*, *Glia* **2015**, 63, 163). Adicionalmente, la inhibición farmacológica de MAGL incrementa el número de OL mielinizantes en el cerebro de ratones, lo que sugiere que la inhibición de MAGL puede promover la diferenciación de OPC en OL mielinizantes *in vivo* (Alpar, A., *et al.*, *Nature comunicaciones* **2014**, 5, 4421). También se demostró que la inhibición de MAGL promueve la remielinización y la recuperación funcional en un modelo de ratón de esclerosis múltiple progresiva (Feliu A. *et al.*, *Journal of Neuroscience* **2017**, 37 (35), 8385).

Finalmente, en los últimos años se habla de un metabolismo altamente importante en la investigación contra el cáncer, especialmente del metabolismo de lípidos. Los investigadores creen que la síntesis de ácidos grasos *de novo* desempeña un papel importante en la aparición de tumores. Muchos estudios ilustraron que los endocannabinoides tienen acciones antioncogénicas, incluyendo efectos antiproliferación, de inducción de apoptosis y antimetastásicos. MAGL como una enzima de descomposición importante tanto para el metabolismo de los lípidos como para el sistema de endocannabinoides, adicionalmente como parte de una firma de expresión génica, contribuye a diferentes aspectos de la oncogénesis (Qin, H., *et al.*, *Cell Biochem. Biophys.* **2014**, 70, 33; Nomura D K *et al.*, *Cell* **2009**, 140(1), 49-61; Nomura D K *et al.*, *Chem. Biol.* **2011**, 18(7), 846-856).

En conclusión, suprimir la acción y/o la activación de MAGL es una nueva estrategia terapéutica prometedora para el tratamiento o prevención de la neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y trastornos mentales. Además, suprimir la acción y/o la activación de MAGL es una nueva estrategia terapéutica prometedora para proporcionar neuroprotección y regeneración de mielina. En consecuencia, existe una gran necesidad médica no cubierta de obtener nuevos inhibidores de MAGL.

Sumario de la invención

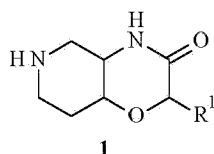
En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



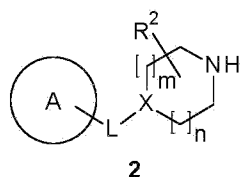
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A, L, X, m, n, R¹ y R² son como se describe en el presente documento.

En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de fabricación de los compuestos de urea de fórmula (I) descritos en el presente documento, que comprende:

hacer reaccionar una primera amina de fórmula 1, en la que R¹ es como se describe en el presente documento, preferentemente en la que R¹ es hidrógeno,



con una segunda amina 2, en la que A, L, m, n, X y R² son como se describe en el presente documento



en presencia de una base y un reactivo formador de urea, para formar dicho compuesto de fórmula (I).

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, cuando se fabrica de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento y un vehículo terapéuticamente inerte.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento o de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para inhibir la monoacilglicerol lipasa (MAGL) en un mamífero.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento o de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento o de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con dolor en un mamífero.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento para su uso en un procedimiento de inhibición de la monoacilglicerol lipasa en un mamífero.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento, para su uso en el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con dolor en un mamífero.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para inhibir la monoacilglicerol lipasa en un mamífero.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.

55 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con dolor en un mamífero.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para inhibir la monoacilglicerol lipasa en un mamífero, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento o de una composición farmacéutica descrita en el presente documento al mamífero.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento o de una composición farmacéutica descrita en el presente documento al mamífero.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con dolor en un mamífero, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento o de una composición farmacéutica descrita en el presente documento al mamífero.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Se debe entender que los rasgos característicos, números enteros, características, compuestos, grupos o restos químicos descritos junto con un aspecto, modo de realización o ejemplo particular de la invención son aplicables a cualquier otro aspecto, modo de realización o ejemplo descrito en el presente documento a menos que sea incompatible con el mismo. Todos los rasgos característicos divulgados en esta memoria descriptiva (incluyendo cualquier reivindicación, resumen y dibujos adjuntos) y/o todas las etapas de cualquier procedimiento o proceso así divulgadas, se pueden combinar en cualquier combinación, excepto combinaciones donde al menos algunos de dichos rasgos característicos y/o etapas sean mutuamente excluyentes. La invención no se limita a los detalles de cualquiera de los modos de realización anteriores. La invención se extiende a uno cualquiera, o cualquier combinación novedosa, de los rasgos característicos novedosos divulgados en esta memoria descriptiva (incluyendo cualquier reivindicación, resumen y dibujo adjunto) o a una cualquiera o cualquier combinación novedosa de las etapas novedosas de cualquier procedimiento o proceso así divulgado.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, mono o multivalente, por ejemplo, uno mono o bivalente, de 1 a 12 átomos de carbono. En algunos modos de realización preferentes, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₆"), por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En otros modos de realización, el grupo alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, 2-propilo (isopropilo), *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y 2,2-dimetilpropilo. Los ejemplos en particular preferentes, aunque no limitantes de alquilo son metilo y *terc*-butilo.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, como se define previamente, unido al resto molecular original por medio de un átomo de oxígeno. A menos que se especifique de otro modo, el grupo alcoxi contiene de 1 a 12 átomos de carbono. En algunos modos de realización preferentes, el grupo alcoxi contiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alcoxi C₁₋₆"). En otros modos de realización, el grupo alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Todavía en otros modos de realización, el grupo alcoxi contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi. Un ejemplo en particular preferente, aunque no limitante, de alcoxi es metoxi.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Preferentemente, el término "halógeno" o "halo" se refiere a fluoro (F), cloro (Cl) o bromo (Br). Los ejemplos en particular preferentes, aunque no limitantes, de "halógeno" o "halo" son fluoro (F) y cloro (Cl).

El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 átomos de carbono de anillo. En algunos modos de realización preferentes, el grupo cicloalquilo es un grupo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono de anillo. "Cicloalquilo bicíclico" se refiere a restos cicloalquilo que consisten en dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace simple o bien una cadena de uno o dos átomos de anillo, y a restos espirocíclicos, es decir, los dos anillos están conectados por medio de un átomo de anillo común. Preferentemente, el grupo cicloalquilo es un grupo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono de anillo, por ejemplo, de 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Los términos "heterocíclico" y "heterocicloalquilo" se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren a un sistema de anillo mono o bicíclico, preferentemente monocíclico, saturado o parcialmente insaturado,

de 3 a 10 átomos de anillo, preferentemente de 3 a 8 átomos de anillo, en el que 1, 2 o 3 de dichos átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo carbono los átomos de anillo restantes. Preferentemente, de 1 a 2 de dichos átomos de anillo se seleccionan de N y O, siendo carbono los átomos de anillo restantes. "Heterociclilo bicíclico" se refiere a restos heterocíclicos que consisten en dos ciclos que tienen dos átomos de anillo en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace simple o bien una cadena de uno o dos átomos de anillo, y a restos espirocíclicos, es decir, los dos anillos están conectados por medio de un átomo de anillo común. Algunos ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo monocíclicos incluyen acetidin-3-ilo, acetidin-2-ilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-3-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilo, 5-oxopirrolidin-3-ilo, 2-oxo-1-piperidilo, 2-oxo-3-piperidilo, 2-oxo-4-piperidilo, 6-oxo-2-piperidilo, 6-oxo-3-piperidilo, morfolino, morfolin-2-ilo y morfolin-3-ilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene un total de 6 a 14 miembros de anillo, preferentemente, de 6 a 12 miembros de anillo y, más preferentemente, de 6 a 10 miembros de anillo, y en el que al menos un anillo en el sistema es aromático. Algunos ejemplos no limitantes de arilo incluyen fenilo y 9H-fluoren-9-ilo. Un ejemplo en particular preferente, aunque no limitante, de arilo es fenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico mono- o multivalente, que tiene un total de 5 a 14 miembros de anillo, preferentemente, de 5 a 12 miembros de anillo y, más preferentemente, de 5 a 10 miembros de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático y al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos. Preferentemente, "heteroarilo" se refiere a un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N. Lo más preferentemente, "heteroarilo" se refiere a un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N. Algunos ejemplos preferentes, aunque no limitantes, de heteroarilo incluyen tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo); oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo); 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-ilo; 1,2,4-oxadiazol-5-ilo; piridilo (por ejemplo, 2-piridilo); pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo); imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo); benzoxazolilo (por ejemplo, benzoxazol-2-ilo) y oxazol[5,4-c]piridin-2-ilo.

El término "hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

El término "ciano" se refiere a un grupo -CN (nitrilo).

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un átomo de halógeno, preferentemente fluoro. Preferentemente, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por un átomo de halógeno, lo más preferentemente fluoro. Los ejemplos en particular preferentes, aunque no limitantes, de haloalquilo son trifluorometilo (CF₃) y trifluoroetilo (por ejemplo, 2,2,2-trifluoroetilo).

El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por un átomo de halógeno, preferentemente fluoro. Preferentemente, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se han reemplazado por un átomo de halógeno, lo más preferentemente fluoro. Un ejemplo en particular preferente, aunque no limitante, de haloalcoxi es trifluorometoxi (-OCF₃).

El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Preferentemente, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno, lo más preferentemente 1 átomo de hidrógeno del grupo alquilo, se han reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos preferentes, aunque no limitantes, de hidroxialquilo son hidroximetilo e hidroxietilo (por ejemplo, 2-hidroxietilo). Un ejemplo en particular preferente, aunque no limitante, de hidroxialquilo es hidroximetilo.

El término "haloarilo" se refiere a un grupo arilo, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo arilo se ha reemplazado por un átomo de halógeno. Preferentemente, "haloarilo" se refiere a un grupo arilo en el que 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno, más preferentemente 1 o 2 átomos de hidrógeno, lo más preferentemente 1 átomo de hidrógeno del grupo arilo, se han reemplazado por un átomo de halógeno. Un ejemplo en particular preferente, aunque no limitante, de haloarilo es clorofenilo, en particular 4-clorofenilo.

El término "ariloxi" se refiere a un grupo arilo, como se define previamente, unido al resto molecular original por medio de un átomo de oxígeno. Un ejemplo preferente, aunque no limitante, de ariloxi es fenoxi.

El término "haloariloxi" se refiere a un grupo haloarilo, como se define previamente, unido al resto molecular original por medio de un átomo de oxígeno. Un ejemplo preferente, aunque no limitante, de haloariloxi es 4-fluorofenoxi.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico,

ácido fosfórico y similares, en particular ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales se pueden preparar por adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, polilimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables particulares de compuestos de fórmula (I) son sales clorhidrato.

El término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a los ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluyen los que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, en particular ácidos alcanóico, alquenoico, cicloalcanóico y alcanodioico, en los que cada resto alquilo o alquenoilo, de forma ventajosa, no tiene más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos. Se describen ejemplos de tipos de profármacos farmacéuticamente aceptables en Higuchi y Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 de la A.C.S. Serie de simposios, y en Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

El término "grupo protector" (PG) indica el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de modo que una reacción química se puede llevar a cabo selectivamente en otro sitio reactivo desprotegido en el sentido convencionalmente asociado con él en química sintética. Los grupos protectores se pueden retirar en el momento apropiado. Los grupos protectores ejemplares son grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxi o grupos protectores de hidroxilo. Los grupos protectores particulares son *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores particulares son *tert*-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es *tert*-butoxicarbonilo (Boc). Los grupos protectores ejemplares y su aplicación en síntesis orgánica se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 5.^a ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.

El término "reactivo formador de urea" se refiere a un compuesto químico que puede convertir una primera amina en una especie que reaccionará con una segunda amina, formando de este modo un derivado de urea. Los ejemplos no limitantes de reactivos formadores de urea incluyen carbonato de bis(triclorometilo), fosgeno, cloroformiato de triclorometilo, carbonato de (4-nitrofenilo) y 1,1'-carbonyldiimidazol. Los reactivos formadores de urea descritos en G. Sartori *et al.*, *Green Chemistry* **2000**, 2, 140 se incorporan en el presente documento por referencia.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisómeros o mezclas de racematos diastereoisómeros. En un modo de realización preferente, el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención es un enantiómero *cis* de fórmula (Ia) o (Ib), respectivamente, como se describe en el presente documento.

De acuerdo con la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener la configuración "R" o "S".

La abreviatura "MAGL" se refiere a la enzima monoacilglicerol lipasa. Los términos "MAGL" y "monoacilglicerol lipasa" se usan en el presente documento de manera intercambiable.

El término "tratamiento" como se usa en el presente documento incluye: (1) inhibir el estado, trastorno o afección (por ejemplo, detener, reducir o retrasar la aparición de la enfermedad, o una recidiva de la misma en caso de tratamiento de mantenimiento, de al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma); y/o (2) aliviar la afección (es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos). El beneficio para un paciente que se va a tratar es estadísticamente significativo o bien al menos perceptible para el paciente o para el médico. Sin embargo, se apreciará que, cuando un medicamento se administra a un paciente para tratar una enfermedad, el resultado puede no ser siempre un tratamiento eficaz.

El término "profilaxis" como se usa en el presente documento incluye: evitar o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección en desarrollo en un mamífero y especialmente un ser humano que puede estar aquejado de o predispuesto al estado, trastorno o afección pero aún no experimenta o presenta síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección.

El término "neuroinflamación", como se usa en el presente documento, se refiere a la inflamación aguda y crónica del tejido nervioso, que es el principal componente tisular de las dos partes del sistema nervioso; el cerebro y la médula espinal del sistema nervioso central (SNC), y los nervios periféricos ramificados del sistema nervioso periférico (SNP). La neuroinflamación crónica se asocia con enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple. La neuroinflamación aguda normalmente sigue de inmediato a una lesión del sistema nervioso central, por ejemplo, como resultado de un traumatismo craneoencefálico (TCE).

El término "traumatismo craneoencefálico" ("TCE", también conocido como "lesión intracraneal"), se refiere al daño al cerebro que resulta de una fuerza mecánica externa, tal como una aceleración o desaceleración rápida, un impacto, ondas expansivas o penetración de un proyectil.

El término "enfermedades neurodegenerativas" se refiere a enfermedades que se refieren a la pérdida progresiva de la estructura o la función de las neuronas, incluyendo la muerte de las neuronas. Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica.

El término "trastornos mentales" (también llamados enfermedades mentales o trastornos psiquiátricos) se refiere a patrones conductuales o mentales que pueden provocar sufrimiento o una capacidad deficiente para funcionar en la vida. Dichos rasgos característicos pueden ser constantes, recidivantes y remitivos, o producirse como un episodio único. Los ejemplos de trastornos mentales incluyen, pero no se limitan a, ansiedad y depresión.

El término "dolor" se refiere a una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial. Los ejemplos de dolor incluyen, pero no se limitan a, dolor nocisensible, dolor crónico (incluyendo dolor idiopático), dolor neuropático que incluye neuropatía inducida por quimioterapia, dolor fantasma y dolor psicogénico. Un ejemplo particular de dolor es el dolor neuropático, que se provoca por daño o enfermedad que afecta a cualquier parte del sistema nervioso implicada en las sensaciones corporales (es decir, el sistema somatosensitivo). En un modo de realización, "dolor" es dolor neuropático resultante de amputación o toracotomía. En un modo de realización, "dolor" es neuropatía inducida por quimioterapia.

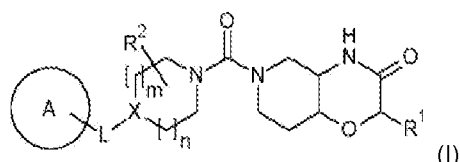
El término "neurotoxicidad" se refiere a la toxicidad en el sistema nervioso. Se produce cuando la exposición a sustancias tóxicas naturales o artificiales (neurotoxinas) alteran la actividad normal del sistema nervioso de tal manera que provocan daño al tejido nervioso. Los ejemplos de neurotoxicidad incluyen, pero no se limitan a, la neurotoxicidad resultante de la exposición a sustancias usadas en quimioterapia, radioterapia, farmacoterapias, drogadicción y trasplantes de órganos, así como la exposición a metales pesados, determinados alimentos y aditivos alimentarios, plaguicidas, disolventes industriales y/o de limpieza, cosméticos y algunas sustancias naturales.

El término "cáncer" se refiere a una enfermedad caracterizada por la presencia de una neoplasia o tumor resultante del crecimiento anómalo descontrolado de las células (siendo dichas células "células cancerosas"). Como se usa en el presente documento, el término cáncer incluye explícitamente, pero no se limita a, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon y cáncer de ovario.

El término "mamífero" como se usa en el presente documento incluye tanto seres humanos como no humanos e incluye pero no se limita a seres humanos, primates no humanos, caninos, felinos, murinos, bovinos, equinos y porcinos. En un modo de realización en particular preferente, el término "mamífero" se refiere a seres humanos.

Compuestos de la invención

En un primer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

(i) X es C-R³; m es 0 o 1; n se selecciona de 0, 1 y 2; y L se selecciona de -(CH₂)_p-, -O-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CH₂OCH₂-, -CF₂CH₂- y -CH₂CF₂-; o

(ii) X es N; m es 1; n es 1 o 2; y L es $-(CH_2)_p-$ o $-CF_2CH_2-$;

p se selecciona de 1, 2 y 3;

5 A se selecciona de:

(i) arilo sustituido con R^4 , R^5 y R^6 ;

(ii) heteroarilo sustituido con R^7 , R^8 y R^9 ; y

10

(iii) heterocicloalquilo sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ;

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

15 R^2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} e hidroxi-alquilo C_{1-6} ;

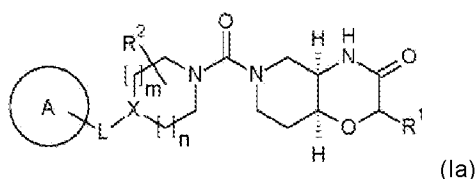
R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} y halo-alquilo C_{1-6} ;

20 cada uno de R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi-alquilo C_{1-6} , halo-alquil $C_{1-5}-CH(OH)-$, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , SF_5 , CH_3SO_2 , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} sustituido con R^{13} , heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido con R^{14} , heteroarilo, arilo y haloarilo; y

25 cada uno de R^{13} y R^{14} es independientemente alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} o hidroxi.

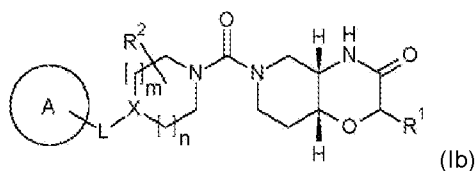
25

En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



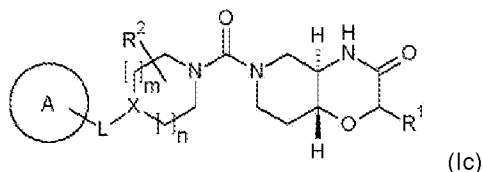
en la que A, L, X, m, n, R^1 y R^2 son como se define en el presente documento. Preferentemente, dicho compuesto de fórmula (Ia) tiene un exceso de enantiómero (ee) de $>80\%$, más preferentemente $>90\%$, en particular $>99\%$.

35 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):



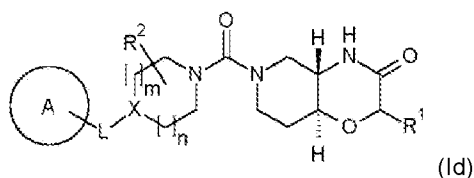
en la que A, L, X, m, n, R^1 y R^2 son como se define en el presente documento. Preferentemente, dicho compuesto de fórmula (Ib) tiene un exceso de enantiómero (ee) de $>80\%$, más preferentemente $>90\%$, en particular $>99\%$.

45 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ic):



en la que A, L, X, m, n, R¹ y R² son como se define en el presente documento. Preferentemente, dicho compuesto de fórmula (Ic) tiene un exceso de enantiómero (ee) de >80 %, más preferentemente >90 %, en particular >99 %.

En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Id):



en la que A, L, X, m, n, R¹ y R² son como se define en el presente documento. Preferentemente, dicho compuesto de fórmula (Id) tiene un exceso de enantiómero (ee) de >80 %, más preferentemente >90 %, en particular >99 %.

En un modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que cuando X es C-R³ y R³ es hidroxilo o halógeno, L no es -O- o -CH₂O-.

En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

(i) X es C-R³; m es 0 o 1; n se selecciona de 0, 1 y 2; y L se selecciona de -(CH₂)_p-, -O-, -OCH₂-, -CH₂O- y -CH₂OCH₂-; o

(ii) X es N; m y n son ambos 1; y L es -(CH₂)_p-.

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es C-R³;

m y n son ambos 0; o

m y n son ambos 1; y

L se selecciona de -(CH₂)_p-, -O-, -OCH₂- y -CH₂O-.

En otro modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es C-R³;

m y n son ambos 0; o

m y n son ambos 1;

L se selecciona de -(CH₂)_p-, -O-, -OCH₂- y -CH₂O-;

R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y halógeno; y

p es 1 o 2.

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)

como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es C-R³;

5 m y n son ambos 0; o

m y n son ambos 1;

L se selecciona de -(CH₂)_p-, -O-, -OCH₂- y -CH₂O-;

10

R³ es hidrógeno; y

p es 1 o 2.

15 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que p es 1 o 2.

En un modo de realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A se selecciona de:

20

(i) arilo sustituido con R⁴, R⁵ y R⁶; y

(ii) heteroarilo sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹.

25 En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A se selecciona de:

30

(i) fenilo sustituido con R⁴, R⁵ y R⁶; y

(ii) oxazolilo sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹.

35 En otro modo de realización preferente, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A es arilo sustituido con R⁴, R⁵ y R⁶.

40

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A es fenilo sustituido con R⁴, R⁵ y R⁶.

En un modo de realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A se selecciona de:

45

(i) arilo sustituido con R⁴, R⁵ y R⁶; y

(ii) heteroarilo sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹;

50 R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, halo-alcoxi C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo y haloarilo;

55 R⁶ es hidrógeno o halógeno;

R⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo y halo-alquilo C₁₋₆;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

60

R⁹ es hidrógeno.

En un modo de realización preferente, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

65

A se selecciona de:

(i) arilo sustituido con R⁴, R⁵ y R⁶; y

(ii) heteroarilo sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹;

R⁴ se selecciona de halógeno, halo-alcoxi C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, heterocicloalquilo, cicloalquilo C₃₋₁₀ y haloarilo;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es alquilo C₁₋₆;

R⁸ es hidrógeno; y

R⁹ es hidrógeno.

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A se selecciona de:

(i) fenilo sustituido con R⁴, R⁵ y R⁶; y

(ii) oxazolilo sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹;

R⁴ se selecciona de cloro, OCF₃ y CF₃;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, ciano, fluoro, cloro, pirrolidinilo, ciclopentilo, ciclopropilo y clorofenilo;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es *terc*-butilo;

R⁸ es hidrógeno; y

R⁹ es hidrógeno.

En otro modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A se selecciona de fenilo, 4-*terc*-butiltiazol-2-ilo, 4-*terc*-butiloxazol-2-ilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-clorofenilo, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-ilo, 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-(trifluorometil)-2-piridilo, 4-(trifluorometil)pirazol-1-ilo, 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 4-cianofenilo, 4,4-difluoro-1-piperidilo, 5-*terc*-butiloxazol-2-ilo, 4-metoxi-2-fluoro-fenilo, 2-cloro-4-(trifluorometil)fenilo, 6-(trifluorometil)-3-piridilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilo, 2-pirrolidin-1-il-4-(trifluorometil)fenilo, 4-fluoro-2-ciano-fenilo, 2-ciclopentil-4-(trifluorometil)fenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 4-(trifluorometil)imidazol-1-ilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-*terc*-butilpirazol-1-ilo, 1,3-benzoxazol-2-ilo, 4-cloro-3-(4-clorofenil)fenilo, 2-(1H-pirazol-4-il)-4-(trifluorometil)fenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-metoxi-4-(trifluorometil)fenilo, 5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenilo, 2-metil-4-(trifluorometil)fenilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-6-(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-4-(trifluorometil)fenilo, 2,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 2-metoxi-4-(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-3-ciclopropil-fenilo, 4-cloro-3-morfolino-fenilo, 2-ciano-4-(trifluorometil)fenilo, oxazol[5,4-c]piridin-2-ilo, 4-metil-3-(trifluorometil)fenilo, 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 4-metoxi-2-(trifluorometil)fenilo, 4-metil-2-(trifluorometil)fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridilo, 4,5-bis(trifluorometil)-2-piridilo, 2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenilo, 2-fluoro-4-(pentafluoro-lambda6-sulfanil)fenilo, 2,4-bis(trifluorometil)fenilo, 2-metil-3-(trifluorometil)fenilo, 2-metil-4-(trifluorometoxi)fenilo, 3-cloro-4-(trifluorometil)fenilo, 3-ciclopropil-4-cloro-fenilo, 2-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-cloro-3-ciclopropil-fenilo, 3-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-(trifluorometil)fenilo, 2-cloro-3-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-fenilo, 2-cloro-3-(5-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)fenilo, 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-fluoro-6-(trifluorometil)fenilo y 2-(trifluorometil)-4-metil-fenilo.

En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es hidrógeno o metilo.

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es hidrógeno.

5 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

10 En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es hidrógeno o metilo.

10 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆.

15 En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³ se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₆.

20 En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³ se selecciona de hidrógeno, fluoro y metilo.

25 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³ se selecciona de hidrógeno, metilo, fluoro y trifluorometilo.

30 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, halo-alcoxi C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆.

30 En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁴ se selecciona de halógeno, halo-alcoxi C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆.

35 En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁴ se selecciona de cloro, OCF₃ y CF₃.

40 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁴ se selecciona de hidrógeno, cloro, fluoro, OCF₃ y CF₃.

45 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo y haloarilo.

50 En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, heterocicloalquilo, cicloalquilo C₃₋₁₀ y haloarilo.

50 En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ se selecciona de hidrógeno, ciano, fluoro, cloro, pirrolidinilo, ciclopentilo, ciclopropilo y clorofenilo.

55 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ se selecciona de hidrógeno, metilo, metoxi, ciano, fluoro, cloro, pirrolidinilo, morfolinilo, pirazolilo, ciclopentilo, ciclopropilo y 4-clorofenilo.

60 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es hidrógeno o halógeno.

65 En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es hidrógeno o fluoro.

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)

como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es hidrógeno.

5 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo y halo-alquilo C₁₋₆.

10 En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁷ es alquilo C₁₋₆.

15 En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁷ es *terc*-butilo.

En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁷ se selecciona de hidrógeno, *terc*-butilo, fenilo y CF₃.

20 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

25 En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es hidrógeno o metilo.

30 En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es hidrógeno.

En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁹ es hidrógeno.

35 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹⁰ es halógeno.

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹⁰ es fluoro.

40 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹¹ es halógeno.

45 En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹¹ es fluoro.

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹⁰ y R¹¹ son ambos fluoro.

50 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹² es hidrógeno.

55 En un modo de realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

(i) X es C-R³; m es 0 o 1; n se selecciona de 0, 1 y 2; y L se selecciona de -(CH₂)_p-, -O-, -OCH₂-, -CH₂O- y -CH₂OCH₂-; o

(ii) X es N; m y n son ambos 1; y L es -(CH₂)_p-;

p es 1 o 2;

A se selecciona de:

65 (i) arilo sustituido con R⁴, R⁵ y R⁶;

(ii) heteroarilo sustituido con R^7 , R^8 y R^9 ; y

(iii) heterocicloalquilo sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ;

5 R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^2 se selecciona de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} y halo-alquilo C_{1-6} ;

10

R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, halo-alcoxi C_{1-6} y halo-alquilo C_{1-6} ;

R^5 se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , heterocicloalquilo, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo y haloarilo;

15

R^6 es hidrógeno o halógeno;

R^7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo y halo-alquilo C_{1-6} ;

20

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^9 es hidrógeno;

R^{10} es halógeno;

25

R^{11} es halógeno, y

R^{12} es hidrógeno.

30

En un modo de realización preferente, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es $C-R^3$;

35

m y n son ambos 0; o

m y n son ambos 1;

L se selecciona de $-(CH_2)_p-$, $-O-$, $-OCH_2-$ y $-CH_2O-$;

40

p es 1 o 2;

A se selecciona de:

45

(i) arilo sustituido con R^4 , R^5 y R^6 ; y

(ii) heteroarilo sustituido con R^7 , R^8 y R^9 ;

R^1 es hidrógeno;

50

R^2 se selecciona de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6} ;

55

R^4 se selecciona de halógeno, halo-alcoxi C_{1-6} y halo-alquilo C_{1-6} ;

R^5 se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, heterocicloalquilo, cicloalquilo C_{3-10} y haloarilo;

R^6 es hidrógeno;

60

R^7 es alquilo C_{1-6} ;

R^8 es hidrógeno; y

65

R^9 es hidrógeno.

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es C-R³;

m y n son ambos 0; o

m y n son ambos 1;

L se selecciona de -(CH₂)_p-, -O-, -OCH₂- y -CH₂O-;

p es 1 o 2;

A se selecciona de:

(i) fenilo sustituido con R⁴, R⁵ y R⁶; y

(ii) oxazolilo sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹;

R¹ es hidrógeno;

R² se selecciona de hidrógeno o metilo;

R³ se selecciona de hidrógeno, fluoro y metilo;

R⁴ se selecciona de cloro, OCF₃ y CF₃;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, ciano, fluoro, cloro, pirrolidinilo, ciclopentilo, ciclopropilo y clorofenilo;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es *tert*-butilo;

R⁸ es hidrógeno; y

R⁹ es hidrógeno.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

(i) X es C-R³; m es 0 o 1; n se selecciona de 0, 1 y 2; y L se selecciona de -(CH₂)_p-, -O-, -OCH₂-, -CH₂OCH₂-, -CF₂CH₂-, -CH₂=CH₂-, -(CR¹⁶R¹⁷)_q-CH₂O- y -CH₂CF₂-; o

(ii) X es N; m es 1; n es 1 o 2; y L es -(CH₂)_p- o -CF₂CH₂-;

p se selecciona de 1, 2 y 3;

q es 0 o 1;

A se selecciona de:

(i) arilo C₆-C₁₄ sustituido con R⁴, R⁵ y R⁶;

(ii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹; y

(iii) heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros sustituido con R¹⁰, R¹¹ y R¹²;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ e hidroxi-alquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

cada uno de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcanóilo C₁₋₆, halo-alquil C₁₋₅-CH(OH)-, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, SF₅, CH₃SO₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con R¹³, heterocicloalquilo de 3 a 14

miembros, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros sustituido con R^{14} y R^{15} , heteroarilo de 5 a 14 miembros, arilo C_6-C_{14} , ariloxi C_6-C_{14} , halo-arilo C_6-C_{14} y halo-ariloxi C_6-C_{14} ;

5 cada uno de R^{13} , R^{14} y R^{15} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halógeno e hidroxilo; y

R^{16} y R^{17} , tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-10} .

10 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

(i) X es $C-R^3$; m es 0 o 1; n se selecciona de 0, 1 y 2; y L se selecciona de $-(CH_2)_p-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-CF_2CH_2-$, $-CH_2=CH_2-$, $-(CR^{16}R^{17})_q-CH_2O-$ y $-CH_2OCH_2-$; o

15 (ii) X es N; m y n son ambos 1; y L es $-(CH_2)_p-$.

En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que p es 2.

20 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que q es 0 o 1.

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que q es 0.

25 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A se selecciona de:

(i) arilo C_6-C_{14} sustituido con R^4 , R^5 y R^6 ; y

30 (ii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con R^7 , R^8 y R^9 .

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A se selecciona de:

(i) fenilo sustituido con R^4 , R^5 y R^6 ;

(ii) oxazolilo sustituido con R^7 , R^8 y R^9 ; y

40 (iii) piridilo sustituido con R^7 , R^8 y R^9 .

En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , SF_5 , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocidilo de 3 a 14 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros sustituido con R^{14} y R^{15} , heteroarilo de 5 a 14 miembros, ariloxi C_6-C_{14} y halo-arilo C_6-C_{14} .

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^4 se selecciona de halógeno, SF_5 , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros.

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^4 se selecciona de cloro, SF_5 , metilo, metoxi, OCF_3 , CF_3 , ciclopropilo y 2-azaespiro[3.3]heptan-2-ilo.

En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^5 se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5 a 14 miembros y halo-arilo C_6-C_{14} .

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^5 se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, cicloalquilo C_{3-10} y halo-arilo C_6-C_{14} .

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^5 se selecciona de hidrógeno, ciano, fluoro, cloro, metilo, CF_3 , pirrolidinilo, ciclopentilo, ciclopropilo y clorofenilo.

En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_6-C_{14} , halo-arilo C_6-C_{14} , halo-ariloxi C_6-C_{14} y halo-alquilo C_{1-6} .

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^7 es alquilo C_{1-6} o halo-alquilo C_{1-6} .

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^7 es *tert*-butilo o CF_3 .

En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} y halo-alquilo C_{1-6} .

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es hidrógeno o halo-alquilo C_{1-6} .

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es hidrógeno o CF_3 .

En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{14} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno.

En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{15} es hidrógeno o halógeno.

En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

(i) X es $C-R^3$; m es 0 o 1; n se selecciona de 0, 1 y 2; y L se selecciona de $-(CH_2)_p-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-(CR^{16}R^{17})_q-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CF_2CH_2-$ y $-CH_2=CH_2-$; o

(ii) X es N; m y n son ambos 1; y L es $-(CH_2)_p-$;

p es 1 o 2;

q es 0 o 1;

A se selecciona de:

(i) arilo C_6-C_{14} sustituido con R^4 , R^5 y R^6 ;

(ii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con R^7 , R^8 y R^9 ; y

(iii) heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ;

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} y halo-alquilo C_{1-6} ;

R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, SF_5 , alquilo C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros sustituido con R^{14} y R^{15} , heteroarilo de 5 a 14 miembros, halo-arilo C_6-C_{14} y ariloxi C_6-C_{14} ;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y halo-arilo C_{6-C14};

R⁶ es hidrógeno o halógeno;

R⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C_{6-C14}, halo-arilo C_{6-C14}, halo-ariloxi C_{6-C14} y halo-alquilo C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

R⁹ es hidrógeno;

R¹⁰ es halógeno;

R¹¹ es halógeno;

R¹² es hidrógeno;

R¹⁴ se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

R¹⁵ es hidrógeno o halógeno; y

R¹⁶ y R¹⁷, tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₁₀.

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es C-R³;

m y n son ambos 0; o

m y n son ambos 1;

L se selecciona de -(CH₂)_p-, -O-, -OCH₂- y -CH₂O-;

p es 1 o 2;

A se selecciona de:

(i) arilo C_{6-C14} sustituido con R⁴, R⁵ y R⁶; y

(ii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹;

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₆;

R⁴ se selecciona de halógeno, SF₅, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y halo-arilo C_{6-C14};

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆;

R⁸ es hidrógeno o halo-alquilo C₁₋₆; y

R⁹ es hidrógeno.

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es C-R³;

m y n son ambos 0; o

m y n son ambos 1;

L se selecciona de $-(CH_2)_p-$, $-O-$, $-OCH_2-$ y $-CH_2O-$;

p es 1 o 2;

A se selecciona de:

(i) fenilo sustituido con R^4 , R^5 y R^6 ;

(ii) oxazolilo sustituido con R^7 , R^8 y R^9 ; y

(iii) piridilo sustituido con R^7 , R^8 y R^9 ;

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno o metilo;

R^3 se selecciona de hidrógeno, fluoro y metilo;

R^4 se selecciona de cloro, SF_5 , metilo, metoxi, OCF_3 , CF_3 , ciclopropilo y 2-azaespiro[3.3]heptan-2-ilo;

R^5 se selecciona de hidrógeno, ciano, fluoro, cloro, metilo, CF_3 , pirrolidinilo, ciclopentilo, ciclopropilo y clorofenilo;

R^6 es hidrógeno;

R^7 se selecciona de *terc*-butilo, metilo y CF_3 ;

R^8 es hidrógeno o CF_3 ; y

R^9 es hidrógeno.

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es $C-R^3$; y

R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6} .

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es $C-R^3$; y

R^3 se selecciona de hidrógeno, fluoro y metilo.

En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

(i) X es $C-R^3$; m es 0 o 1; n se selecciona de 0, 1 y 2; y L se selecciona de $-(CH_2)_p-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-(CR^{16}R^{17})_q-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CF_2CH_2-$ y $-CH_2=CH_2-$; o

(ii) X es N; m y n son ambos 1; y L es $-(CH_2)_p-$;

p es 1 o 2;

q es 0 o 1;

R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6} ; y

R^{16} y R^{17} , tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-10} .

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se

describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es C-R³;

5 m y n son ambos 0; o

m y n son ambos 1;

L se selecciona de -(CH₂)_p-, -O-, -OCH₂- y -CH₂O-;

10 p es 1 o 2; y

R³ se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₆.

15 En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es C-R³;

20 m y n son ambos 0; o

m y n son ambos 1;

L se selecciona de -(CH₂)_p-, -O-, -OCH₂- y -CH₂O-;

25 p es 1 o 2; y

R³ se selecciona de hidrógeno, fluoro y metilo.

30 En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A se selecciona de:

35 (i) arilo C₆-C₁₄ sustituido con R⁴, R⁵ y R⁶;

(ii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹; y

(iii) heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros sustituido con R¹⁰, R¹¹ y R¹²;

40 R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, SF₅, alquilo C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros sustituido con R¹⁴ y R¹⁵, heteroarilo de 5 a 14 miembros, halo-arilo C₆-C₁₄ y ariloxi C₆-C₁₄;

45 R⁵ se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y halo-arilo C₆-C₁₄;

R⁶ es hidrógeno o halógeno;

50 R⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆-C₁₄, halo-arilo C₆-C₁₄, halo-ariloxi C₆-C₁₄ y halo-alquilo C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

R⁹ es hidrógeno;

55 R¹⁰ es halógeno;

R¹¹ es halógeno;

60 R¹² es hidrógeno;

R¹⁴ se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆; y

R¹⁵ es hidrógeno o halógeno.

65 En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se

describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A se selecciona de:

5 (i) arilo C₆-C₁₄ sustituido con R⁴, R⁵ y R⁶; y

(ii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹;

10 R⁴ se selecciona de halógeno, SF₅, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y halo-arilo C₆-C₁₄;

15 R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆;

20 R⁸ es hidrógeno o halo-alquilo C₁₋₆; y

R⁹ es hidrógeno.

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

25 A se selecciona de:

(i) fenilo sustituido con R⁴, R⁵ y R⁶;

30 (ii) oxazolilo sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹; y

(iii) piridilo sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹;

35 R⁴ se selecciona de cloro, SF₅, metilo, metoxi, OCF₃, CF₃, ciclopropilo y 2-azaespiro[3.3]heptan-2-ilo;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, ciano, fluoro, cloro, metilo, CF₃, pirrolidinilo, ciclopentilo, ciclopropilo y clorofenilo;

R⁶ es hidrógeno;

40 R⁷ es *tert*-butilo, metilo y CF₃;

R⁸ es hidrógeno o CF₃; y

45 R⁹ es hidrógeno.

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

50 X es C-H;

m y n son ambos 0;

L es -CH₂O-;

55 A es arilo C₆-C₁₄ sustituido con R⁴, R⁵ y R⁶;

R¹, R² y R⁶ son todos hidrógeno;

R⁴ es halo-alquilo C₁₋₆; y

60 R⁵ es halógeno o alquilo C₁₋₆.

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

65 X es C-H;

m y n son ambos 0;

L es $-\text{CH}_2\text{O}-$;

A es arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ sustituido con R^4 , R^5 y R^6 ;

R^1 , R^2 y R^6 son todos hidrógeno;

R^4 es halo-alquilo C_{1-6} ; y

R^5 es halógeno.

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es C-H;

m y n son ambos 0;

L es $-\text{CH}_2\text{O}-$;

A es fenilo sustituido con R^4 , R^5 y R^6 ;

R^1 , R^2 y R^6 son todos hidrógeno;

R^4 es CF_3 ; y

R^5 es fluoro o metilo.

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es C-H;

m y n son ambos 0;

L es $-\text{CH}_2\text{O}-$;

A es fenilo sustituido con R^4 , R^5 y R^6 ;

R^1 , R^2 y R^6 son todos hidrógeno;

R^4 es CF_3 ; y

R^5 es fluoro.

En un modo de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de los compuestos divulgados en la tabla 1.

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:

(+)-(4aR,8aS)-6-(4-((4-(*terc*-butil)oxazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

rac-(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

- (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 5 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 10 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 15 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 20 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 25 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-[4-[[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona; o
- 30 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 35 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 40 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 45 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 50 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 55 (+)-
(-)-3-cloro-4-((1-((4aR,8aS)-3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo; o
- 60 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 65 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((4',6-dicloro-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o

- H)-ona;
- (+)-
5 (-)-(4aR,8aS)-6-(cis-4-((2-cloro-4-fluorofenossi)metil)-3-metilpiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (+)-
10 (-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-(trifluorometil)bencil)ossi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (+)-
15 (-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometossi)bencil)ossi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (+)-
20 (-)-(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenossi)metil)-4-metilpiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[(2,4-diclorofenil)metossi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metossi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metossi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 6-(3-((2,4-bis(trifluorometil)bencil)ossi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenossi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-metil-4-(((5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)ossi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((3,4-diclorobencil)ossi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2,5-diclorobencil)ossi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- rac-(4aR,8aS)-6-(2-metil-3-((4-metil-3-(trifluorometil)bencil)ossi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-(((4,5-bis(trifluorometil)piridin-2-il)ossi)metil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- rac-(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)ossi)-2-metilacetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(pentafluoro-16-sulfanoil)bencil)ossi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((4-metil-2-(trifluorometossi)bencil)ossi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-[3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenossi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

xacin-3-ona;

(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(4aR,8aS)-6-[3-[3-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(4aR,8aS)-6-(3-((4-metil-3-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(4aR,8aS)-6-(3-((2-metil-3-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

rac-(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

rac-(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(4aR,8aS)-6-[3-(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(4aR,8aS)-6-[4-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(4aR,8aS)-6-[3-(2-cloro-3-ciclopropil-fenoxi)acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(4aR,8aS)-6-[3-[3-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-2-cloro-fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-3-(5-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(4aR,8aS)-6-[3-[(E)-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)vinil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(4aR,8aS)-6-(3-((E)-2-fluoro-6-(trifluorometil)estiril)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; y

(4aR,8aS)-6-(3-((4-metil-3-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona.

En un modo de realización, la presente invención proporciona sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento. En un modo de realización particular, la presente invención proporciona sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, especialmente sales clorhidrato. En otro modo de realización particular, la presente invención proporciona ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento. Aún en otro modo de realización particular, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

En algunos modos de realización, los compuestos de fórmula (I) se marcan isotópicamente reemplazando uno o más átomos en los mismos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Se considera que dichos compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente (es decir, radiomarcados) están dentro del alcance de esta divulgación. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de fórmula (I) incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como, pero sin limitarse a, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. Determinados compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo

radioactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son en particular útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección listos. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) se puede enriquecer con un

5 La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede dar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un incremento en la semivida *in vivo* o una reducción en los requisitos de dosificación.

10 La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustrato. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente se pueden preparar en general por técnicas convencionales conocidas para los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos como se expone a continuación usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado

15 previamente.

Procedimientos de fabricación

20 La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención se puede llevar a cabo en vías sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes esquemas generales. Las habilidades requeridas para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas para los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen el significado dado en el presente documento, a menos que se indique lo contrario.

25 Si uno de los materiales de partida, intermedios o compuestos de fórmula (I) contienen uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir los grupos protectores apropiados (como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 5.^a ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.) antes de la etapa crucial aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden retirar en una

30 fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar descritos en la literatura.

Si los materiales de partida o intermedios contienen centros estereogénicos, los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC quiral, SFC quiral o cristalización quiral. Los compuestos racémicos,

35 por ejemplo, se pueden separar en sus antipodas por medio de sales diastereómeras por cristalización con ácidos ópticamente puros o por separación de las antipodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quiral o bien un eluyente quiral. Es igualmente posible separar materiales de partida e intermedios que contienen centros estereogénicos para dar materiales de partida e intermedios enriquecidos de forma diastereómera/enantiómera. El uso de dichos materiales de partida e intermedios enriquecidos de forma

40 diastereómera/enantiómera en la síntesis de compuestos de fórmula (I) típicamente dará lugar a los respectivos compuestos enriquecidos de forma diastereómera/enantiómera de fórmula (I).

Un experto en la técnica reconocerá que en la síntesis de compuestos de fórmula (I), en la medida en que no se desee de otro modo, se aplicará una "estrategia de grupo de protección ortogonal", que permite la escisión de

45 varios grupos protectores uno a la vez sin afectar a otros grupos protectores en la molécula. El principio de protección ortogonal es bien conocido en la técnica y también se ha descrito en la literatura (por ejemplo, Barany y R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 7363; H. Waldmann *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2056).

50 Un experto en la técnica reconocerá que la secuencia de reacciones puede variar dependiendo de la reactividad y la naturaleza de los intermedios.

Con más detalle, los compuestos de fórmula (I) se pueden fabricar por los procedimientos dados a continuación, por los procedimientos dados en los ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas para un experto en la técnica. Además, para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a las reacciones descritas, véase, por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2.^a edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Se encontró conveniente llevar a cabo las reacciones en presencia o ausencia de un disolvente. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se

55 va a emplear, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Las reacciones descritas pueden tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Es conveniente llevar a cabo las reacciones descritas en un intervalo de temperaturas entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la

60 temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de desde 0,5 horas a varios días normalmente bastará para proporcionar los intermedios y compuestos descritos. La secuencia de reacción no se

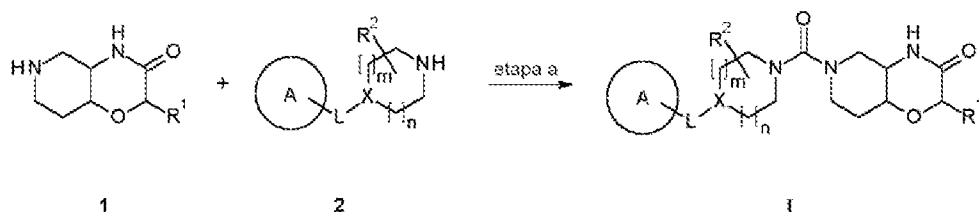
limita a la presentada en los esquemas, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y de su respectiva reactividad, se puede alterar libremente la secuencia de las etapas de reacción.

Si los materiales de partida o los intermedios no están disponibles comercialmente o su síntesis no se describe en la literatura, se pueden preparar de forma análoga a los procedimientos existentes para análogos cercanos o como se explica en la sección experimental.

Las siguientes abreviaturas se usan en el presente texto:

- 10 AcOH = ácido acético, ACN = acetonitrilo, Bn = bencilo, Boc = *tert*-butiloxicarbonilo, NR CAS = número de registro de Chemical Abstracts, Cbz = benciloxicarbonilo, Cs₂CO₃ = carbonato de cesio, CO = monóxido de carbono, CuCl = cloruro de cobre(I), CuCN = cianuro de cobre(I), CuI = yoduro de cobre(I), DAST = trifluoruro de (dietilamino)azufre, DBU = 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, DCM = diclorometano, DEAD = azodicarboxilato de dietilo, DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DME = dimetoxietano, DMEDA = N,N'-dimetiletilendiamina, DMF = N,N-dimetilformamida, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, dppf = 1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno, EDC.HCl = clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, EI = impacto de electrones, ESI = ionización por electrospray, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, h = hora(s), FA = ácido fórmico, H₂O = agua, H₂SO₄ = ácido sulfúrico, HATU = hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, HBTU = hexafluoro-fosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio, HCl = cloruro de hidrógeno, HOBt = 1-hidroxi-1H-benzotriazol; HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento, iPrMgCl = cloruro de isopropilmagnesio, I₂ = yodo, IPA = 2-propanol, ISP = pulverización iónica positiva (modo), ISN = pulverización iónica negativa (modo), K₂CO₃ = carbonato de potasio, KHCO₃ = bicarbonato de potasio, KI = yoduro de potasio, KOH = hidróxido de potasio, K₃PO₄ = fosfato de potasio tribásico, LiAlH₄ o LAH = hidruro de litio y aluminio, LiHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio, LiOH = hidróxido de litio, MgSO₄ = sulfato de magnesio, min = minuto(s), ml = mililitros, MPLC = cromatografía de líquidos de presión media, EM = espectro de masas, nBuLi = n-butililitio, NaBH₃CN = cianoborohidruro de sodio, NaH = hidruro de sodio, NaHCO₃ = hidrogenocarbonato de sodio, NaNO₂ = nitrito de sodio, NaBH(OAc)₃ = triacetoxiborohidruro de sodio, NaOH = hidróxido de sodio, Na₂CO₃ = carbonato de sodio, Na₂SO₄ = sulfato de sodio, Na₂S₂O₃ = tiosulfato de sodio, NBS = N-bromosuccinimida, nBuLi = n-butililitio, NEt₃ = trietilamina (TEA), NH₄Cl = cloruro de amonio, NMP = N-metil-2-pirrolidona, OAc = acetoxi, T₃P = anhídrido propilfosfónico, PE = éter de petróleo, PG = grupo protector, Pd-C = paladio sobre carbón activado, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ = complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) diclorometano, Pd₂(dba)₃ = tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), Pd(OAc)₂ = acetato de paladio(II), Pd(OH)₂ = hidróxido de paladio, Pd(PPh₃)₄ = tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0), PTSA = ácido p-toluenosulfónico, R = cualquier grupo, TA = temperatura ambiente, SFC = cromatografía de fluidos supercríticos, S-PHOS = 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, TBAI = yoduro de tetrabutilamonio, TEA = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, TMEDA = N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina, ZnCl₂ = cloruro de cinc, Hal = halógeno.

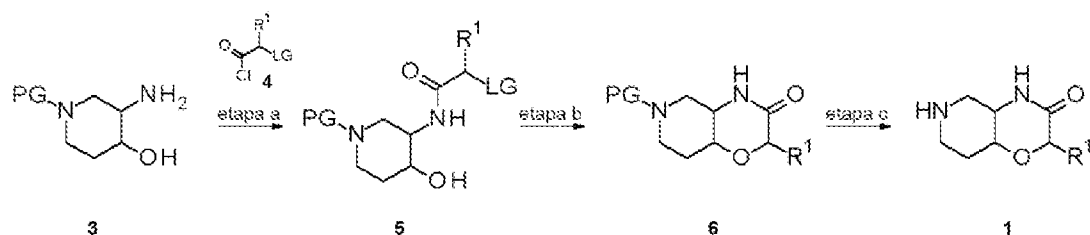
Los compuestos de fórmula I en la que A, L, X, m, n, R¹ y R² son como se describe en el presente documento se pueden sintetizar de forma análoga a los procedimientos de la literatura y/o como se representa, por ejemplo, en el esquema 1.



Esquema 1

En consecuencia, las 4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-onas **1** se hacen reaccionar con los intermedios **2** en presencia de un reactivo formador de urea, tal como carbonato de bis(triclorometilo) usando una base adecuada y un disolvente tal como, por ejemplo, bicarbonato de sodio en DCM, para dar los compuestos de fórmula I (etapa a). Otros reactivos formadores de urea incluyen pero no se limitan a fosgeno, cloroformiato de triclorometilo, carbonato de 4-nitrofenilo o 1,1'-carbonyldiimidazol. Las reacciones de este tipo y el uso de estos reactivos se describen ampliamente en la literatura (por ejemplo, G. Sartori *et al.*, *Green Chemistry* **2000**, *2*, 140). Un experto en la técnica reconocerá que el orden de la adición de los reactivos puede ser importante en este tipo de reacciones debido a la reactividad y estabilidad de los cloruros de carbamilo formados intermedios, así como para evitar la formación de subproductos de urea simétricos no deseados.

Los intermedios **1** se pueden sintetizar como se representa, por ejemplo, en el esquema 2 y/o de forma análoga a los procedimientos descritos en la literatura.



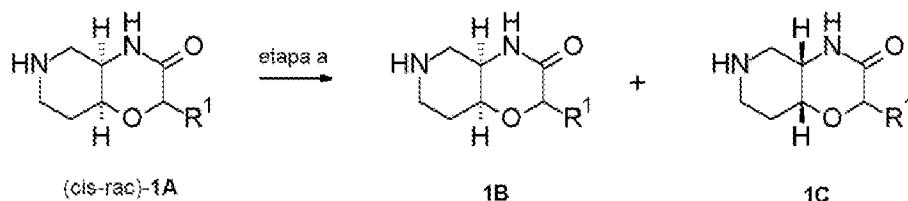
Esquema 2

Por tanto, los derivados de 3-aminopiperidin-4-ol **3** en los que "PG" significa un grupo protector adecuado tal como un grupo protector Cbz o Boc se pueden acilar, por ejemplo, con cloruros de acilo **4** en los que R¹ es como se define en el presente documento y "LG" significa un grupo saliente adecuado (por ejemplo, Cl o Br), usando una base adecuada tal como carbonato de sodio o potasio, hidróxido de sodio o acetato de sodio en un disolvente apropiado tal como THF, agua, acetona o mezclas de los mismos, para proporcionar los intermedios **5** (etapa a). Los intermedios **4** están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de la literatura en forma aquiral (R¹ = H), racémica (R¹ distinto de H) o enantioméricamente pura (R¹ distinto de H).

Los intermedios **5** se pueden ciclar a los intermedios **6** usando procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por tratamiento de **5** con hidruro de sodio en THF o *tert*-butóxido de potasio en IPA y agua (etapa b). Las reacciones de ese tipo se describen en la literatura (por ejemplo, Z. Rafinski *et al.*, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7468; S. Dugar *et al.*, *Synthesis* **2015**, 47(5), 712; documento WO2005/066187).

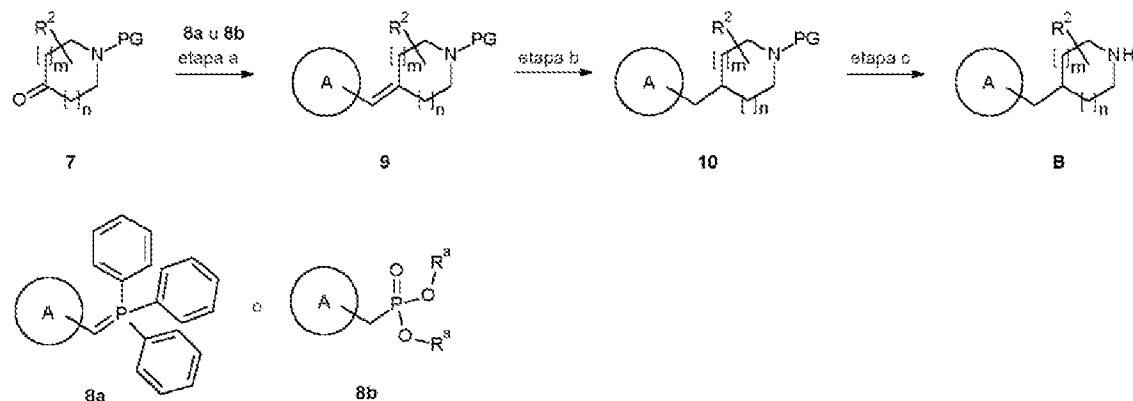
La retirada del grupo protector en los intermedios **6**, aplicando procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo, un grupo Boc usando TFA en DCM a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente, un grupo Cbz usando hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd o Pd(OH)₂ sobre carbón activado en un disolvente adecuado tal como MeOH, EtOH, EtOAc o mezclas de los mismos y como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4.^a ed., 2006, Wiley N. Y), proporciona los intermedios **1** (etapa c).

Los intermedios **1** se pueden obtener como mezclas de diastereómeros y enantiómeros, respectivamente, o como estereoisómeros individuales dependiendo de si se emplean en sus síntesis mezclas racémicas o formas enantioméricamente puras de derivados *cis*- o *trans*-3-aminopiperidin-4-ol **3** o los intermedios **4**. Los intermedios **3** están disponibles comercialmente y su síntesis también se ha descrito en la literatura (por ejemplo, documentos WO2005/066187; WO2011/0059118; WO2016/185279). Los intermedios configurados en *cis* ópticamente puros **1B** y **1C** se pueden obtener, por ejemplo, de acuerdo con el esquema 3 por separación quiral de *rac*-(4aR,8aS)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (**1A**) comercialmente disponible (opcionalmente en forma de una sal tal como, por ejemplo, una sal clorhidrato) usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cristalización de sales diastereómeras o por cromatografía quiral (etapa a).



Esquema 3

En algunos modos de realización, los intermedios **2** son intermedios de tipo **B**. Los intermedios de tipo **B** en los que A, m, n y R² son como se describe en el presente documento se pueden preparar por procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica y como se ejemplifica por los procedimientos sintéticos generales explicados en el esquema 4.



Esquema 4

5 Las cetonas **7**, disponibles comercialmente o bien preparadas por procedimientos conocidos en la técnica, se pueden someter, por ejemplo, a una reacción de Wittig con alquiliden trifenílforanos de tipo **8a** en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, metil-THF o DMSO para dar los intermedios **9** (etapa a). Los fosforanos **8a** se pueden formar tratando las correspondientes sales de fosfonio con una base adecuada, tal como BuLi, NaH o KOtBu, en un disolvente adecuado, tal como THF, dioxano o metil-THF, y se pueden aislar o usar *in situ*. Las sales de fosfonio, a su vez, están fácilmente disponibles a partir de un haluro de alquilo sustituido con arilo/heteroarilo/heterocíclico (siendo el haluro Cl, Br y yodo) y trifenílfosfina en un disolvente adecuado tal como tolueno. Se puede aplicar calentamiento para acelerar la reacción o conducir la reacción hasta su finalización (por ejemplo, H. J. Cristau, F. Plénat en PATAI'S Chemistry of Functional Groups, Editor(es): Frank R. Hartley, 7 de agosto de 2006, Editor(es) de la serie: Prof. Saul Patai).

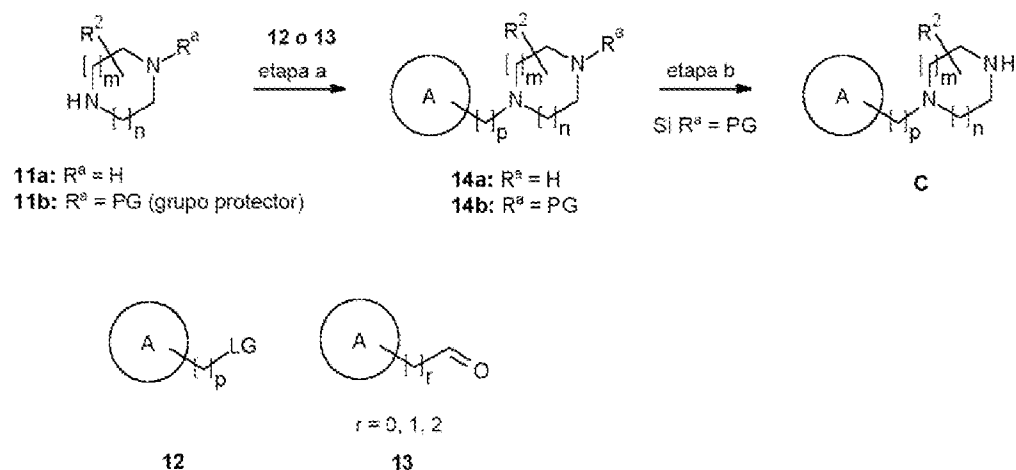
15 De forma alternativa, los intermedios **9** se pueden obtener usando una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) usando las cetonas **7** y los fosfonatos **8b**, en los que R^a es alquilo, por ejemplo, metilo o etilo. Los fosfonatos **8b** se α-metalizan *in situ* usando una base y disolvente adecuados, tal como NaH, nBuLi o KOtBu en THF (etapa a). Los fosfonatos **8b** se preparan fácilmente usando, por ejemplo, la reacción de Arbuzov por alquilación de un haluro de arilo/heteroarilo/heterocíclico (siendo el haluro Cl, Br y yodo) con fosfito de trialquilo disponible comercialmente (por ejemplo, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 577).

25 Las reacciones de olefinación de ambos tipos se describen ampliamente en la literatura (por ejemplo, *Current Org. Chem.* **2015**, *19*(9), página 744; *Chem. Rev.* **1989**, *89*(4), 863; *Org. React.* **1977**, *25*, 73; *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1283; *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 411).

30 La reducción del doble enlace en los intermedios **9** usando, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbón activado en un disolvente o mezcla de disolventes apropiado tal como EtOAc, MeOH o AcOH, proporciona los compuestos **10** (etapa b).

35 La retirada del grupo protector de los intermedios **10** aplicando procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo, un grupo Boc usando TFA en DCM o HCl 4 M en dioxano a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente, un grupo Cbz usando hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd o Pd(OH)₂ sobre carbón activado en un disolvente adecuado tal como MeOH, EtOH, EtOAc o mezclas de los mismos y como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4.^a ed., 2006, Wiley N.Y.), proporciona los intermedios **B** (etapa c).

40 En algunos modos de realización, los intermedios **2** son intermedios de tipo **C**. Los intermedios de tipo **C** en los que A, R² y p son como se describe en el presente documento, r = 0, 1 o 2 y (m+n) = 2 o 3 se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica y como se ejemplifica por los procedimientos sintéticos generales explicados en el esquema 5.



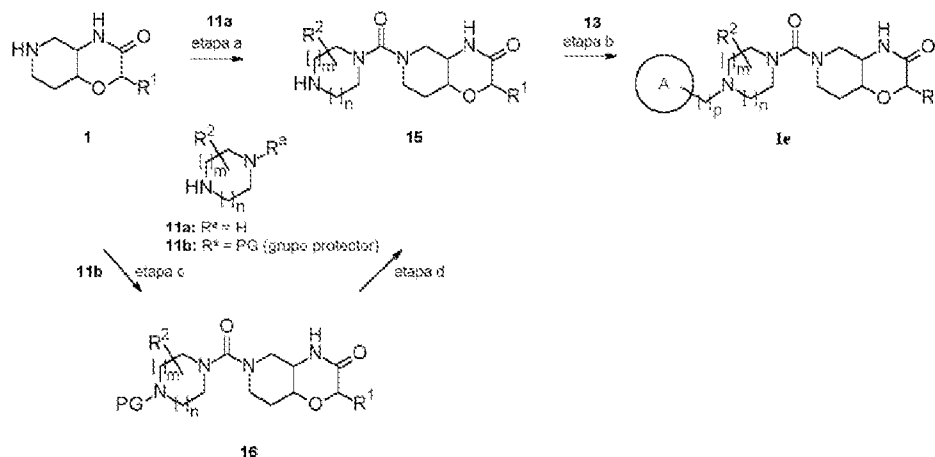
Esquema 5

- 5 La alquilación de derivados de piperacina o 1,4-diazepano opcionalmente monoprotectidos **11a,b** (disponibles comercialmente o sintetizados de forma análoga a los procedimientos de la literatura) con derivados de alquilo sustituidos con arilo/heteroarilo/heterociclilo **12**, disponibles comercialmente o bien sintetizados de acuerdo con procedimientos de la literatura y en los que LG significa un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, yodo, OSO₂alquilo (por ejemplo, mesilato (metanosulfonato), OSO₂fluoroalquilo (por ejemplo, triflato (trifluorometanosulfonato) u OSO₂arilo (por ejemplo, tosilato (p-toluenosulfonato) usando una base adecuada en un disolvente apropiado (por ejemplo, hidruro de sodio en DMF) a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, da los intermedios **14a,b** (etapa a).

- 10 De forma alternativa, los compuestos **11a,b** se pueden someter a una reacción de aminación reductora con aldehídos de tipo **13** usando un agente reductor adecuado y un disolvente tal como NaBH₃CN en MeOH, AcOH o mezclas de los mismos para dar los intermedios **14a,b** (etapa a).

- 15 La retirada del grupo protector de los intermedios **14b** aplicando procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo, un grupo Boc usando TFA en DCM o HCl 4 M en dioxano a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente, un grupo Cbz usando hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd o Pd(OH)₂ sobre carbón activado en un disolvente adecuado tal como MeOH, EtOH, EtOAc o mezclas de los mismos y como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4.^a ed., 2006, Wiley N. Y.), proporciona los intermedios **C** (etapa c).

- 20 En algunos modos de realización, los compuestos de fórmula I son compuestos de tipo **Ie**. Los compuestos **Ie** en los que A, p, R¹ y R² se definen como en el presente documento y (m+n) = 2 o 3 se pueden preparar de forma análoga a los procedimientos de la literatura o los procedimientos descritos en el esquema 6 a continuación.



Esquema 6

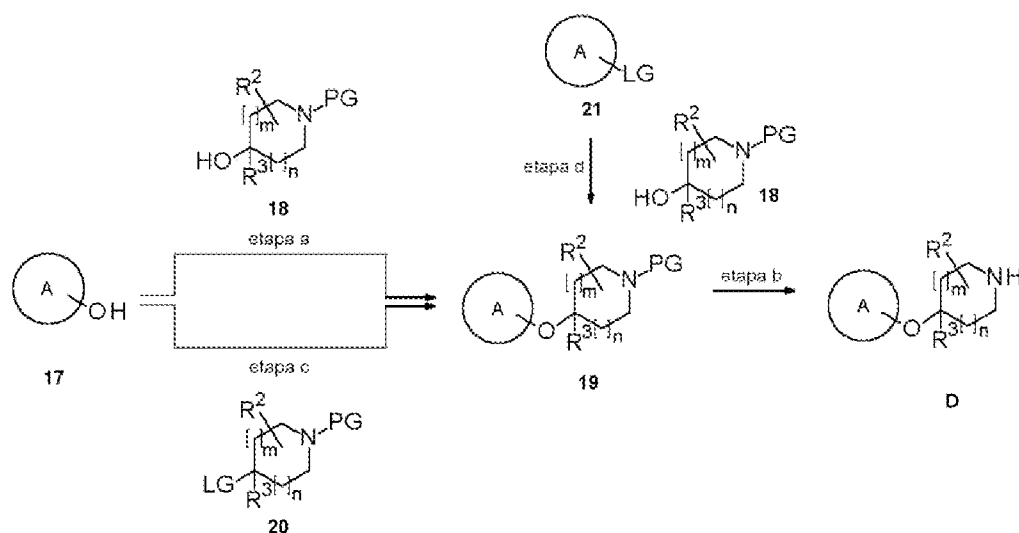
Los compuestos **1** se pueden acoplar con derivados de piperacina o 1,4-diazepano **11a** aplicando, por ejemplo, las condiciones explicadas en el esquema 1, etapa a, para dar los productos intermedios **15** (etapa a).

Los intermedios **15** se pueden convertir en compuestos **IC** de forma análoga al procedimiento descrito en el esquema 5, etapa a (etapa b).

De forma alternativa, los compuestos **1** se pueden acoplar con derivados de piperacina o 1,4-diazepano monoprotectados **11b** en los que PG significa un grupo protector adecuado tal como un grupo protector Cbz o Boc aplicando, por ejemplo, las condiciones explicadas en el esquema 1, etapa a, para dar los intermedios **16** (etapa c).

La retirada del grupo protector por procedimientos publicados o como se describe en el esquema 5, etapa c, proporciona los intermedios **15** (etapa d).

En algunos modos de realización, los intermedios **2** son intermedios de tipo **D**. Los intermedios de tipo **D** en los que A, m, n y R² son como se describe en el presente documento y R³ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆, se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica y como se ejemplifica por los procedimientos sintéticos generales explicados en el esquema 7.



Esquema 7

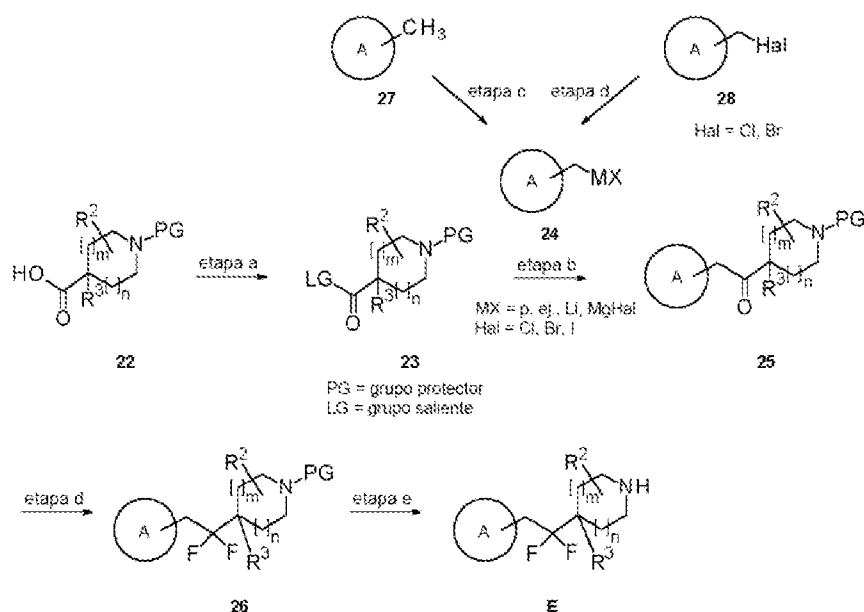
Los alcoholes de tipo **17** se pueden someter a una reacción de Mitsunobu con los intermedios **18**, en los que PG es un grupo protector adecuado, tal como un Cbz, Boc o Bn, usando una fosfina apropiada, tal como trifenilfosfina y un azodicarboxilato de dialquilo, tal como DEAD o DIAD, en un disolvente adecuado, tal como THF, para dar los intermedios **19** (etapa a). Las reacciones de Mitsunobu de ese tipo se describen ampliamente en la literatura (por ejemplo, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 739; *Chem. Rev.* **2009**, 109 (6), 2551).

La retirada del grupo protector de los intermedios **19** aplicando procedimientos de la literatura y como se describe, por ejemplo, en el esquema 3, etapa c, proporciona los intermedios **D** (etapa b).

De forma alternativa, los intermedios **19** se pueden preparar a partir de los alcoholes **17**, que se pueden alquilar con los compuestos **20**, en los que el LG es un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, yodo, OSO₂alquilo (por ejemplo, metanosulfonato), OSO₂fluoroalquilo (por ejemplo, trifluorometanosulfonato) u OSO₂arilo (por ejemplo, p-toluenosulfonato) usando una base adecuada en un disolvente apropiado (por ejemplo, hidruro de sodio en DMF) a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente (etapa c).

Además, los intermedios **19** se pueden sintetizar por medio de alquilación de alcoholes de tipo **18** con compuestos **21** en las condiciones descritas en la etapa c (etapa d).

En otro modo de realización, los intermedios **2** son intermedios de tipo **E**. Los intermedios de tipo **E** en los que A, m, n, R² y R³ son como se describe en el presente documento, se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica y como se ejemplifica por los procedimientos sintéticos generales explicados en el esquema 8. En caso de que R³ sea un grupo hidroxilo, se puede aplicar una estrategia de grupo protector adecuada conocida para los expertos en la técnica.



Esquema 8

5 La funcionalidad ácido carboxílico en los derivados **22**, en los que PG significa un grupo protector adecuado, tal como, por ejemplo, un grupo protector Boc, Cbz o Bn, disponibles comercialmente o bien preparados por procedimientos conocidos en la técnica, se puede convertir en un cloruro de ácido (LG = Cl) o amida de Weinreb (LG = NMeOMe) aplicando procedimientos ampliamente descritos en la literatura para dar los intermedios **23** (etapa a).

10 Los intermedios **23** se pueden hacer reaccionar con los compuestos de tipo **24**, disponibles comercialmente o bien sintetizados por procedimientos conocidos en la técnica, y como se describe a continuación para proporcionar los intermedios **25** (etapa b).

15 Si los compuestos **24** no están disponibles comercialmente, se pueden preparar de forma análoga a los procedimientos de la literatura. Por ejemplo, la desprotonación de un grupo metilo reactivo en los heterociclos **27** opcionalmente sustituidos usando una base apropiada, tal como nBuLi o LiHMDS, en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF, hexano o mezclas de los mismos, a temperaturas que varían de -78 °C a temperatura ambiente, da los intermedios **24**, en los que MX = Li (etapa d).

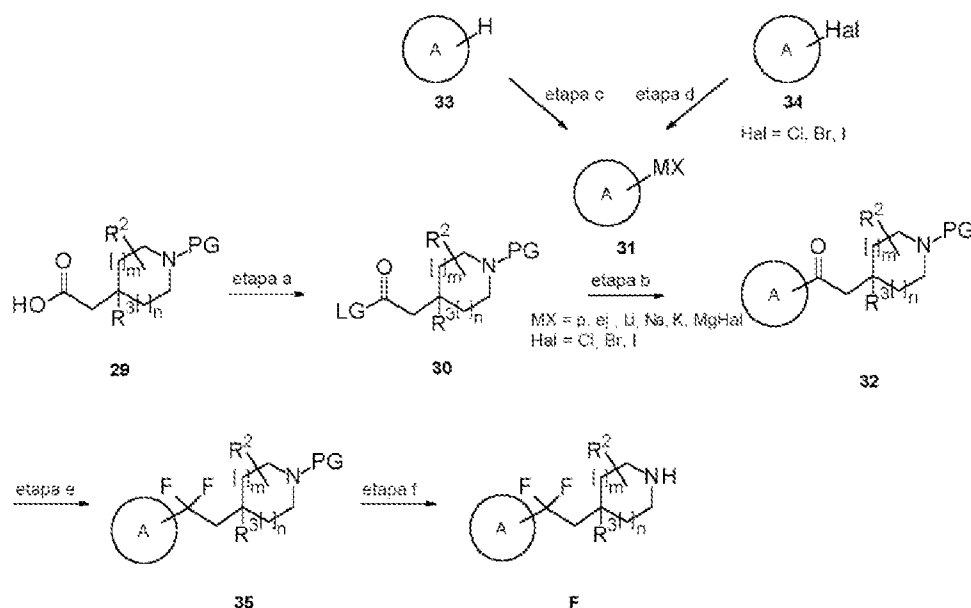
20 Los compuestos **24**, en los que MX = MgHal, siendo Hal Cl, Br o I (reactivos de Grignard) se pueden preparar por reacción de los correspondientes haluros de bencilo **28** sustituidos con magnesio en un disolvente adecuado, tal como THF, opcionalmente en presencia de cantidades catalíticas de yodo a temperaturas que varían de 0 °C al punto de ebullición del disolvente (etapa d).

25 Los compuestos **25** se pueden convertir además en los compuestos **26** por una reacción de desoxifluoración usando un agente de fluoración adecuado, tal como DAST, Deoxo-Fluor (trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro) o tetrafluoroboratos de aminodifluorosulfonio (XtalFluor-E®, XtalFluor-M® en presencia, por ejemplo, de trihidrofluoruro de trietilamina y TEA o DBU) en un disolvente adecuado, tal como DCM o ACN (etapa c).

30 La retirada del grupo protector de los intermedios **26** aplicando procedimientos de la literatura y como se describe, por ejemplo, en el esquema 3, etapa c, proporciona los intermedios **E** (etapa e).

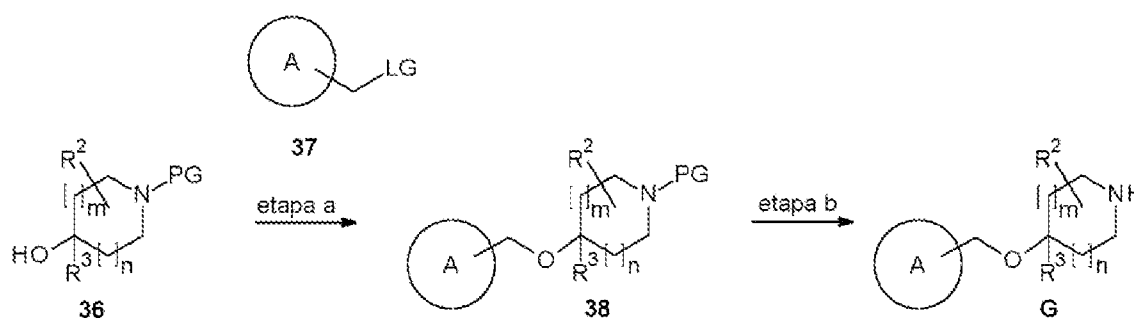
35 En otro modo de realización, los intermedios **2** son intermedios de tipo **F**. Los intermedios de tipo **F** en los que A, m, n, R² y R³ son como se describe en el presente documento, se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica y como se ejemplifica por los procedimientos sintéticos generales explicados en el esquema 9. En caso de que R³ sea un grupo hidroxilo, se puede aplicar una estrategia de grupo protector adecuada conocida para los expertos en la técnica.

40



Esquema 9

- 5 La funcionalidad ácido carboxílico en los intermedios **29**, disponibles comercialmente o bien preparados por procedimientos conocidos en la técnica, en los que PG significa un grupo protector adecuado, tal como, por ejemplo, un grupo protector Boc, Cbz o Bn, se puede convertir, por ejemplo, en un cloruro de ácido (LG = Cl) o amida de Weinreb (LG = NMeOMe) aplicando procedimientos ampliamente descritos en la literatura para dar los intermedios **30** (etapa a).
- 10 Los intermedios **30** se pueden hacer reaccionar con los compuestos de tipo **31**, disponibles comercialmente o bien sintetizados por procedimientos conocidos en la técnica, y como se describe a continuación para proporcionar los intermedios **32** (etapa b).
- 15 En caso de que los compuestos **31** no estén disponibles comercialmente, se pueden preparar de forma análoga a los procedimientos de la literatura. Por ejemplo, la desprotonación de anillos de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos **33** usando una base apropiada tal como *n*-BuLi, *sec*-BuLi, *terc*-BuLi, LiHMDS, NaH, KH en un disolvente adecuado, tal como THF, *n*-hexano o mezclas de los mismos, a temperaturas que varían de -78 °C a temperatura ambiente, da los intermedios **31** en los que, dependiendo de la base usada, MX = Li, Na o K (etapa c).
- 20 Los compuestos **31**, en los que MX = MgHal, siendo Hal Cl, Br o I (reactivos de Grignard), se pueden preparar por reacción de los correspondientes haluros de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos **34** por medio de la inserción directa de magnesio (por ejemplo, virutas de magnesio opcionalmente en presencia de cantidades catalíticas de yodo, polvo en presencia de LiCl o magnesio Rieke, haluros orgánicos) o por intercambio halógeno-magnesio tratando **34**, en el que Hal es preferentemente bromo o yodo, con un haluro de alquilmagnesio, tal como *i*PrMgCl (opcionalmente en presencia de LiCl) en disolventes adecuados tales como éter dietílico o THF a temperaturas que varían de 0 °C al punto de ebullición del disolvente (etapa d).
- 25 Los compuestos **32** se pueden convertir además en los compuestos **35** por una reacción de desoxifluoración usando un agente de fluoración adecuado, tal como DAST, Deoxo-Fluor (trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro) o tetrafluoroboratos de aminodifluorosulfonio (XtalFluor-E®, XtalFluor-M® en presencia, por ejemplo, de trihidrofluoruro de trietilamina y TEA o DBU) en un disolvente adecuado, tal como DCM o ACN (etapa e).
- 30 La retirada del grupo protector de los intermedios **35** aplicando procedimientos de la literatura y como se describe, por ejemplo, en el esquema 3, etapa c, proporciona los intermedios F (etapa f).
- 35 En algunos modos de realización, los intermedios **2** son intermedios de tipo G. Los intermedios de tipo G en los que A, m, n, R² son como se describe en el presente documento y R³ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆, se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica y como se ejemplifica en los procedimientos sintéticos generales explicados en el esquema 10.
- 40

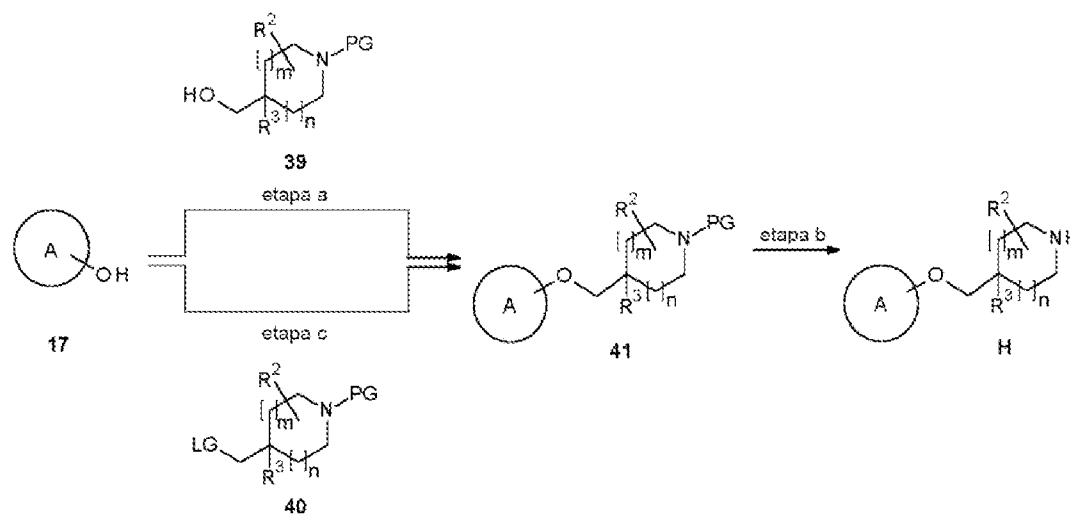


Esquema 10

- 5 Los intermedios **38** se pueden preparar a partir de los alcoholes **36** en los que PG es un grupo protector adecuado tal como Cbz, Boc o Bn, que se puede alquilar con los compuestos **37** en los que LG es un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, yodo, OSO₂alquilo (por ejemplo, metanosulfonato), OSO₂fluoroalquilo (por ejemplo, trifluorometanosulfonato) u OSO₂arilo (por ejemplo, p-toluenosulfonato) usando una base adecuada, tal como hidruro de sodio, *tert*-butoxido de potasio, en un disolvente apropiado (por ejemplo, en DMF o THF) a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente (etapa a).

La retirada del grupo protector de los intermedios **38** aplicando procedimientos de la literatura y como se describe, por ejemplo, en el esquema 4, etapa c, proporciona los intermedios **G** (etapa b).

- 15 En algunos modos de realización, los intermedios **2** son intermedios de tipo **H**. Los intermedios de tipo **H** en los que A, m, n, R² y R³ son como se describe en el presente documento, se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica y como se ejemplifica por los procedimientos sintéticos generales explicados en el esquema 11.



Esquema 11

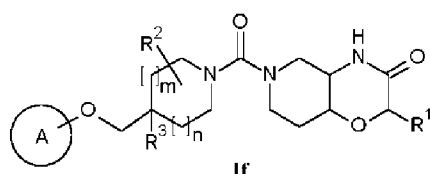
- 25 Los alcoholes de tipo **17** se pueden someter a una reacción de Mitsunobu con los intermedios **39**, en los que PG es un grupo protector adecuado, tal como un Cbz, Boc o Bn, usando una fosfina apropiada, tal como trifenilfosfina y un azodicarboxilato de dialquilo, tal como DEAD o DIAD, en un disolvente adecuado, tal como THF, para dar los intermedios **41** (etapa a). Las reacciones de Mitsunobu de ese tipo se describen ampliamente en la literatura (por ejemplo, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 739; *Chem. Rev.* **2009**, 109 (6), 2551).

- 30 La retirada del grupo protector de los intermedios **41** aplicando procedimientos de la literatura y como se describe, por ejemplo, en el esquema 4, etapa c, proporciona los intermedios **H** (etapa b).

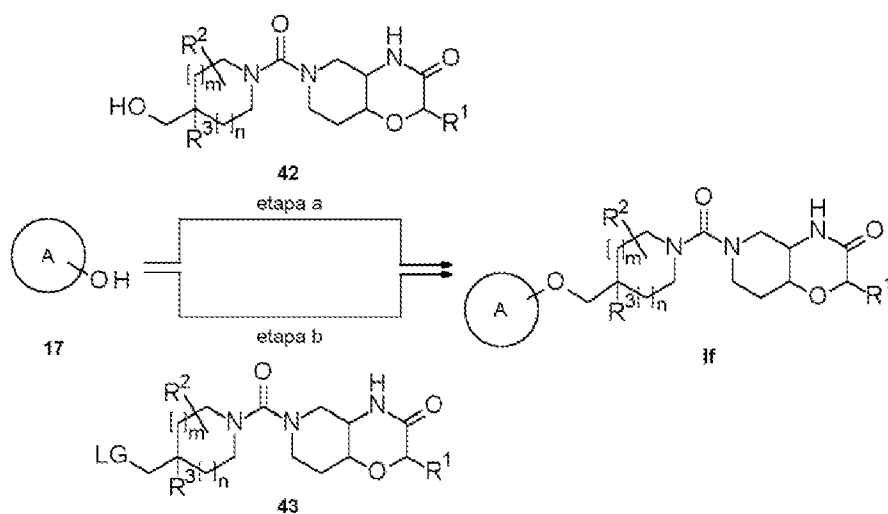
- De forma alternativa, los intermedios **41** se pueden preparar a partir de los alcoholes **17** que se pueden alquilar con los compuestos **40** en los que LG es un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, yodo, OSO₂alquilo (por ejemplo, metanosulfonato), OSO₂fluoroalquilo (por ejemplo, trifluorometanosulfonato) u OSO₂arilo (por ejemplo, p-toluenosulfonato) usando una base adecuada, tal como Cs₂CO₃, NaH, en un disolvente apropiado, tal como DMF

a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente (etapa c).

Hacer reaccionar los intermedios **H** con los intermedios **1**, por ejemplo, usando las condiciones descritas en el esquema 1, etapa a, da los compuestos de tipo **1f**, en los que A, R¹, R², R³, m y n son como se define en el presente documento.



De forma alternativa, se pueden preparar los compuestos de tipo **If** de acuerdo con el esquema 12.

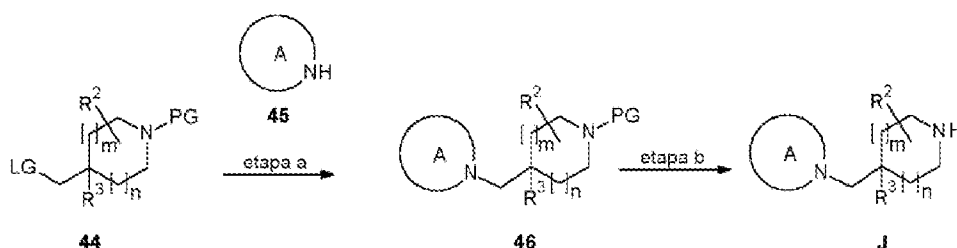


Esquema 12

Los alcoholes de tipo **17** se pueden someter a una reacción de Mitsunobu con los intermedios **42**, usando una fosfina apropiada, tal como trifenilfosfina, y un azodicarboxilato de dialquilo, tal como DEAD o DIAD, en un disolvente adecuado, tal como THF, para dar los compuestos **ID** (etapa a). Las reacciones de Mitsunobu de ese tipo se describen ampliamente en la literatura (por ejemplo, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 739; *Chem. Rev.* **2009**, 109 (6), 2551).

De forma alternativa, los compuestos **ID** se pueden preparar directamente a partir de los alcoholes **17** que se pueden alquilar con los compuestos **43** en los que LG es un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, yodo, OSO₂alquilo (por ejemplo, metanosulfonato), OSO₂fluoroalquilo (por ejemplo, trifluorometanosulfonato) u OSO₂arilo (por ejemplo, p-toluenosulfonato) usando una base adecuada, tal como Cs₂CO₃, NaH, en un disolvente apropiado, tal como DMF a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente (etapa b).

En algunos modos de realización, los intermedios **2** son intermedios de tipo **J**. Los intermedios de tipo **J** en los que A, m, n, R² y R³ son como se describe en el presente documento, se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica y como se ejemplifica por los procedimientos sintéticos generales explicados en el esquema 13.

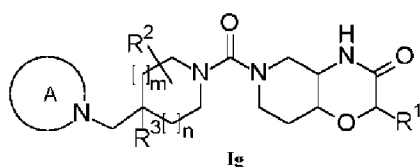


Esquema 13

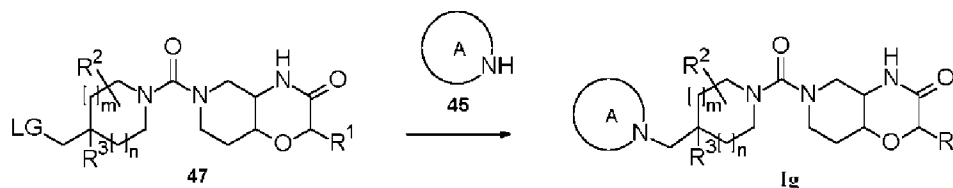
Los intermedios **46** se pueden preparar a partir de heterocicloalquilo o heteroarilo **45** que se pueden alquilar con los compuestos **44** en los que LG es un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, yodo, OS₂alquilo (por ejemplo, metanosulfonato), OSO₂fluoroalquilo (por ejemplo, trifluorometanosulfonato) u OSO₂arilo (por ejemplo, p-toluenosulfonato) usando una base adecuada tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃, NaH, en un disolvente apropiado, tal como DMF, a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente (etapa a).

La retirada del grupo protector de los intermedios **46** aplicando procedimientos de la literatura y como se describe, por ejemplo, en el esquema 4, etapa c, proporciona los intermedios **J** (etapa b).

Hacer reaccionar los intermedios **J** con los intermedios **1** da los compuestos de tipo **Ig**, en los que A, R¹, R², R³, m y n son como se define en el presente documento.

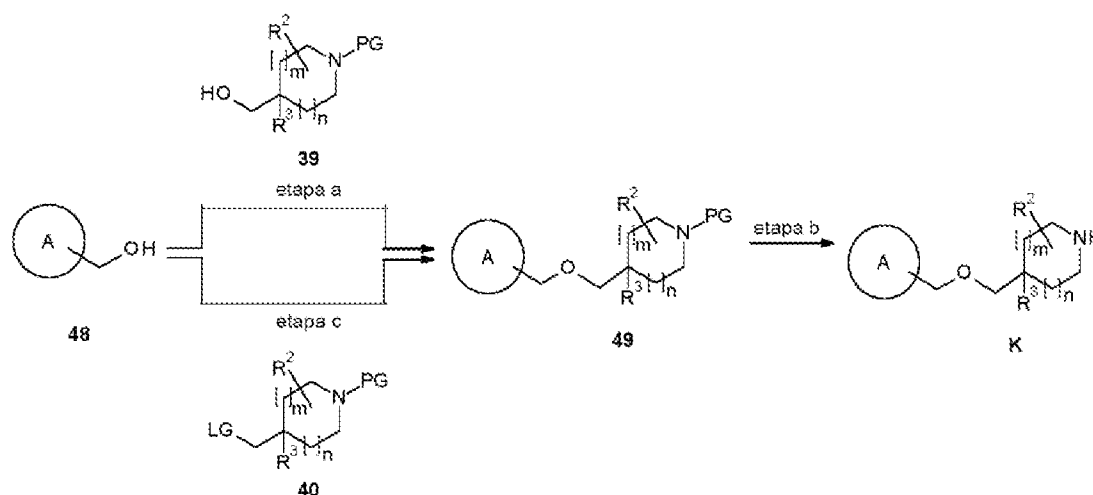


De forma alternativa, los compuestos de tipo **Ig** se pueden preparar directamente a partir de heterocicloalquilo o heteroarilo **45** que se pueden alquilar con los compuestos **47** en los que LG es un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, yodo, OSO₂alquilo (por ejemplo, metanosulfonato), OSO₂fluoroalquilo (por ejemplo, trifluorometanosulfonato) u OSO₂arilo (por ejemplo, p-toluenosulfonato) usando una base adecuada tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃, NaH, en un disolvente apropiado, tal como DMF a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente (esquema 14).



Esquema 14

En algunos modos de realización, los intermedios **2** son intermedios de tipo **K**. Los intermedios de tipo **K** en los que A, m, n, R² y R³ son como se describe en el presente documento, se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica y como se ejemplifica por los procedimientos sintéticos generales explicados en el esquema 15.



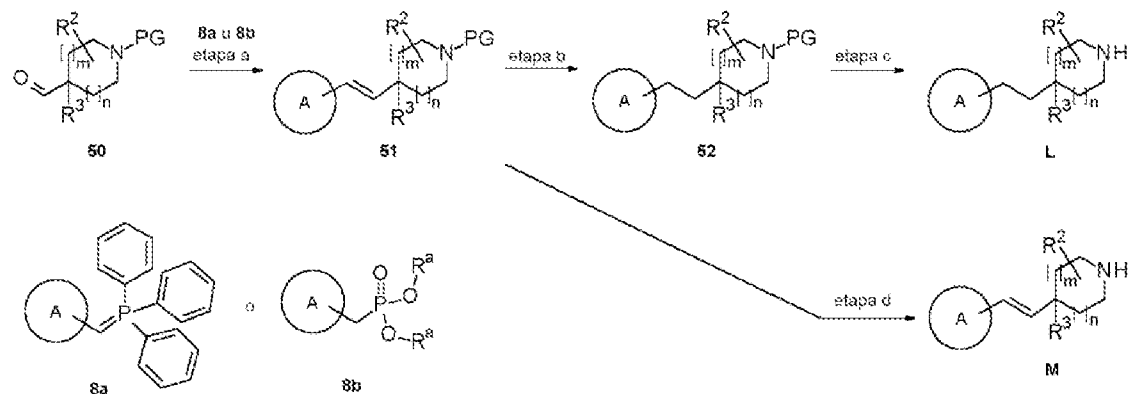
Esquema 15

Los alcoholes de tipo **48** se pueden someter a una reacción de Mitsunobu con los intermedios **39**, en los que PG es un grupo protector adecuado, tal como un Cbz, Boc o Bn, usando una fosfina apropiada, tal como trifenilfosfina y un azodicarboxilato de dialquilo, tal como DEAD o DIAD, en un disolvente adecuado, tal como THF, para dar los intermedios **49** (etapa a). Las reacciones de Mitsunobu de ese tipo se describen ampliamente en la literatura (por ejemplo, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 739; *Chem. Rev.* **2009**, 109 (6), 2551).

La retirada del grupo protector de los intermedios **49** aplicando procedimientos de la literatura y como se describe, por ejemplo, en el esquema 4, etapa c, proporciona los intermedios **K** (etapa b).

De forma alternativa, los intermedios **49** se pueden preparar a partir de los alcoholes **48** que se pueden alquilar con los compuestos **40** en los que LG es un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, yodo, OSO₂alquilo (por ejemplo, metanosulfonato), OSO₂fluoroalquilo (por ejemplo, trifluorometanosulfonato) u OSO₂arilo (por ejemplo, p-toluenosulfonato) usando una base adecuada, tal como Cs₂CO₃, NaH, en un disolvente apropiado, tal como DMF a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente (etapa c).

En algunos modos de realización, los intermedios **2** son intermedios de tipo **L**. Los intermedios de tipo **L** en los que A, m, n, R² y R³ son como se describe en el presente documento se pueden preparar por procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica y como se ejemplifica por los procedimientos sintéticos generales explicados en el esquema 16.



Esquema 16

Los intermedios **51** se pueden preparar, por ejemplo, a partir de aldehídos **50**, disponibles comercialmente o bien preparados por procedimientos conocidos en la técnica, usando una reacción de Wittig o una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) usando alquilidientrifilfosforanos de tipo **8a** y fosfonatos **8b**, respectivamente, como se describe en la etapa a en el esquema 4 (etapa a).

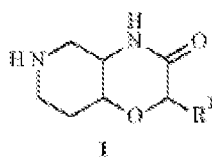
La reducción del doble enlace en los intermedios **51** aplicando las condiciones descritas en la etapa b del esquema 4 proporciona los compuestos **52** (etapa b).

La retirada del grupo protector de los intermedios **52** aplicando procedimientos conocidos en la técnica y como se explica en la etapa c en el esquema 4 proporciona los intermedios **L** (etapa c).

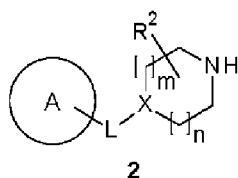
La retirada del grupo protector de los intermedios **51** aplicando procedimientos conocidos en la técnica y como se explica en la etapa c en el esquema 4 proporciona los intermedios **M** (etapa d).

En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de fabricación de los compuestos de urea de fórmula (I) descritos en el presente documento, que comprende:

hacer reaccionar una primera amina de fórmula **1**, en la que R¹ es como se describe en el presente documento, preferentemente en la que R¹ es hidrógeno,



con una segunda amina **2**, en la que A, L, m, n, X y R² son como se describe en el presente documento



en presencia de una base y un reactivo formador de urea, para formar dicho compuesto de fórmula (I).

En un modo de realización, se proporciona un procedimiento de acuerdo con la invención, en el que dicha base es bicarbonato de sodio.

En un modo de realización, se proporciona un procedimiento de acuerdo con la invención, en el que dicho reactivo formador de urea se selecciona de carbonato de bis(triclorometilo), fosgeno, cloroformiato de triclorometilo, carbonato de 4-nitrofenilo y 1,1'-carbonildiimidazol, preferentemente en el que dicho reactivo formador de urea es carbonato de bis(triclorometilo).

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, cuando se fabrica de acuerdo con uno cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento.

Actividad inhibidora de MAGL

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de MAGL. Por tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para inhibir MAGL en un mamífero.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en un procedimiento de inhibición de MAGL en un mamífero.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para inhibir MAGL en un mamífero.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para inhibir MAGL en un mamífero, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento al mamífero.

Los compuestos se perfilaron para obtener la actividad inhibidora de MAGL midiendo la actividad enzimática de MAGL siguiendo la hidrólisis de acetato de 4-nitrofenilo que da como resultado 4-nitrofenol, que absorbe a 405-412 nm (G.G. Muccioli, G. Labar, D.M. Lambert, *Chem. Bio. Chem.* **2008**, 9, 2704-2710). Este ensayo se abrevia a continuación en el presente documento como "ensayo 4-NPA".

El ensayo 4-NPA se llevó a cabo en placas de ensayo de 384 pocillos (negras con fondo transparente, superficie de no unión tratada, ref. de Corning 3655) en un volumen total de 40 µl. Las diluciones de compuesto se realizaron en DMSO al 100 % (VWR Chemicals 23500.297) en una placa de polipropileno en etapas de dilución de 3 veces para dar un intervalo de concentración final en el ensayo de 25 µM a 1,7 nM. Se añadieron diluciones de compuesto de 1 µl (DMSO al 100 %) a 19 µl de MAGL (natural recombinante) en tampón de ensayo (TRIS 50 mM (GIBCO, 15567-027), EDTA 1 mM (Fluka, 03690-100 ml)). Se agitó la placa durante 1 min a 2000 rpm (Variomag Teleshake) y a continuación se incubó durante 15 min a TA. Para iniciar la reacción, se añadieron 20 µl de acetato de 4-nitrofenilo (Sigma N-8130) en tampón de ensayo con EtOH al 6 %. Las concentraciones finales en el ensayo fueron MAGL 1 nM y acetato de 4-nitrofenilo 300 µM. Después de agitar (1 min, 2000 rpm) y 5 min de incubación a TA, se midió la absorbancia a 405 nm por primera vez (Molecular Devices, SpectraMax Paradigm). A continuación se realizó una segunda medición después de la incubación durante 80 min a TA. A partir de las dos mediciones, se calculó la pendiente restando la primera de la segunda medición.

De forma alternativa, los compuestos se perfilaron para obtener la actividad inhibidora de MAGL determinando la

actividad enzimática siguiendo la hidrólisis del sustrato natural 2-araquidonoilglicerol que da como resultado ácido araquidónico, que se puede seguir por espectrometría de masas. Este ensayo se abrevia a continuación en el presente documento como "ensayo 2-AG".

- 5 El ensayo 2-AG se llevó a cabo en placas de ensayo de 384 pocillos (PP, Greiner, n.º cat. 784201) en un volumen total de 20 µl. Las diluciones de compuesto se realizaron en DMSO al 100 % (VWR Chemicals 23500.297) en una placa de polipropileno en etapas de dilución de 3 veces para dar un intervalo de concentración final en el ensayo de 12,5 µM a 0,8 pM. Se añadieron diluciones del compuesto de 0,25 µl (DMSO al 100 %) a 9 µl de MAGL en tampón de ensayo (TRIS 50 mM (GIBCO, 15567-027), EDTA 1 mM (Fluka, 03690-100 ml), Tween al 0,01 % (v/v). Después de agitar, se incubó la placa durante 15 min a TA. Para iniciar la reacción, se añadieron 10 µl de 2-araquidonoilglicerol en tampón de ensayo. Las concentraciones finales en el ensayo fueron MAGL 50 pM y 2-araquidonoilglicerol 8 µM. Después de agitar y 30 min de incubación a TA, se desactivó la reacción por la adición de 40 µl de acetonitrilo que contenía 4 µM de ácido d8-araquidónico. Se rastreó la cantidad de ácido araquidónico por un sistema SPE en línea (Agilent Rapidfire) acoplado a un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo (Agilent 6460). Se usó un cartucho de SPE C18 (G9205A) en una configuración de líquido de acetonitrilo/agua. El espectrómetro de masas se hizo funcionar en modo de electronebulización negativa siguiendo las transiciones de masas 303,1 → 259,1 para ácido araquidónico y 311,1 → 267,0 para ácido d8-araquidónico. Se calculó la actividad de los compuestos en base a la proporción de intensidades [ácido araquidónico/ácido d8-araquidónico].

20 *Tabla 1*

Ej.	Cl ₅₀ MAGL [µM] ^[a]
1	0,040
2	0,046
3	0,066
4	0,092
5	1,3
6	5,7
7	0,011
8	0,013
9	0,035
10	0,039
11	0,042
12	0,077
13	0,087
14	0,191
15	0,190
16	0,208
17	0,268
18	0,892
19	1,5
20	1,8
21	0,909
22	2,1
23	0,856
24	0,004
25	0,452
26	0,684
27	0,007
28	0,018
29	0,005
30	0,273
31	0,049
32	0,020
33	0,004
34	0,438
35	0,019
36	0,119
37	1,3
38	0,160
39	0,116
40	0,012
42	1,2

43	0,529
44	0,038
45	0,850
46	0,005
47	0,005
48	0,288
49	0,363
50	0,008
51	0,010
52	0,058
53	0,006
54	0,001
55	0,079
56	0,042
57	0,049
58	0,003
59	0,012
60	0,680
61	0,011
62	0,009
64	0,040
66	0,351
67	0,120
72	0,108
73	0,008
74	0,003
75	0,002
76	0,008
77	0,016
79	0,001
81	0,006
87	0,006 ^[b]
88	0,005 ^[b]
89	0,034 ^[b]
90	0,168 ^[b]
91	0,099 ^[b]
92	0,014 ^[b]
93	0,124
94	0,150
95	0,008
96	0,293
97	0,146
98	0,010
99	0,012
100	0,082
101	0,011
102	0,022
103	0,005
104	0,451
105	0,285
108	0,001
109	0,223
110	2,179
111	0,020
112	0,012
113	0,005
114	0,005
115	0,003
116	0,004
117	0,010
118	0,132 ^[b]
119	0,014 ^[b]
120	0,007 ^[b]

121	0,151 ^[b]
122	0,008 ^[b]
123	0,082 ^[b]
124	1,035 ^[b]
139	0,002 ^[b]
140	0,059 ^[b]
141	0,040 ^[b]
142	0,075 ^[b]
201	0,239 ^[b]
202	0,054 ^[b]
203	0,871 ^[b]
204	0,100 ^[b]
205	0,086 ^[b]
206	0,023 ^[b]
207	0,050 ^[b]
208	0,003 ^[b]
209	0,074 ^[b]
210	0,080 ^[b]
211	0,017 ^[b]
212	0,003 ^[b]
213	0,098 ^[b]
214	0,036 ^[b]
215	0,005 ^[b]
216	0,006 ^[b]
217	0,010 ^[b]
218	0,003 ^[b]
219	0,002 ^[b]
220	0,003 ^[b]
221	0,0007 ^[b]
222	0,143 ^[b]
223	0,075 ^[b]
224	0,003 ^[b]
225	0,007 ^[b]
226	0,045 ^[b]
227	0,067 ^[b]
228	0,126 ^[b]
229	0,0009 ^[b]
230	0,073 ^[b]
231	0,005 ^[b]
232	0,061 ^[b]
233	0,022 ^[b]
234	0,002 ^[b]
235	0,033 ^[b]
236	0,175 ^[b]
237	0,254 ^[b]
238	0,002 ^[b]
239	0,0004 ^[b]
240	0,016 ^[b]
241	0,015 ^[b]
242	0,012 ^[b]
243	0,010 ^[b]
244	0,030 ^[b]
245	1,7 ^[b]
246	1,0 ^[b]
247	1,1 ^[b]
248	0,607 ^[b]
249	0,005 ^[b]
250	0,008 ^[b]
251	0,005 ^[b]
252	0,005 ^[b]
253	0,010 ^[b]
254	0,064 ^[b]
255	0,010 ^[b]

256	0,011 ^[b]
257	0,014 ^[b]
258	0,048 ^[b]
259	0,015 ^[b]
260	0,018 ^[b]
261	0,048 ^[b]
262	0,181 ^[b]
263	1,1 ^[b]
264	0,084 ^[b]
265	0,006 ^[b]
266	0,018 ^[b]
267	0,042 ^[b]
268	0,028 ^[b]
269	0,024 ^[b]
270	0,061 ^[b]
271	0,020 ^[b]
272	0,094 ^[b]
273	0,089 ^[b]
274	0,126 ^[b]
275	0,032 ^[b]
276	0,019 ^[b]
277	0,455 ^[b]
278	0,211 ^[b]
279	0,001 ^[b]
280	0,041 ^[b]
281	0,035 ^[b]
282	0,136 ^[b]
283	0,179 ^[b]
284	0,072 ^[b]
285	2,6 ^[b]
286	0,128 ^[b]
287	0,006 ^[b]
288	0,053 ^[b]
289	0,003 ^[b]
290	0,044 ^[b]
291	0,028 ^[b]
292	0,005 ^[b]
293	0,030 ^[b]
294	3,0 ^[b]

[a]: si no se indica de otro modo (véase [b]), se midió la actividad en el ensayo 4-NPA; [b]: medida en el ensayo 2-AG.

5 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento, en los que dichos compuestos de fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables tienen CI_{50} para la inhibición de MAGL por debajo de 25 μM , preferentemente por debajo de 10 μM , más preferentemente por debajo de 5 μM como se mide en el ensayo de MAGL descrito en el presente documento.

10 En un modo de realización, los compuestos de fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento tienen valores de CI_{50} (inhibición de MAGL) entre 0,000001 μM y 25 μM , los compuestos particulares tienen valores de CI_{50} entre 0,000005 μM y 10 μM , otros compuestos particulares tienen valores de CI_{50} entre 0,00005 μM y 5 μM , como se mide en el ensayo de MAGL descrito en el presente documento.

15 En un modo de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento, en los que dichos compuestos de fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables tienen una CI_{50} para MAGL por debajo de 25 μM , preferentemente por debajo de 10 μM , más preferentemente por debajo de 5 μM como se mide en un ensayo que comprende las etapas de:

20 a) proporcionar una solución de un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en DMSO;

25

- b) proporcionar una solución de MAGL (natural recombinante) en tampón de ensayo (tris(hidroximetil)aminometano 50 mM; ácido etilendiaminatetraacético 1 mM);
- 5 c) añadir 1 µl de solución de compuesto de la etapa a) a 19 µl de solución de MAGL de la etapa b);
- d) agitar la mezcla durante 1 min a 2000 rpm;
- e) incubar durante 15 min a TA;
- 10 f) añadir 20 µl de una solución de acetato de 4-nitrofenilo en tampón de ensayo (tris(hidroximetil)aminometano 50 mM; ácido etilendiaminatetraacético 1 mM, EtOH al 6 %);
- g) agitar la mezcla durante 1 min a 2000 rpm;
- 15 h) incubar durante 5 min a TA;
- i) medir la absorbancia de la mezcla a 405 nm por primera vez;
- j) incubar otros 80 min a TA;
- 20 k) medir la absorbancia de la mezcla a 405 nm por segunda vez;
- l) restar la absorbancia medida en i) de la absorbancia medida en k) y calcular la pendiente de absorbancia;
- 25 en el que:
- i) la concentración del compuesto de fórmula (I), o la sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el ensayo después de la etapa f) está en el intervalo de 25 µM a 1,7 nM;
- 30 ii) la concentración de MAGL en el ensayo después de la etapa f) es de 1 nM;
- iii) la concentración de acetato de 4-nitrofenilo en el ensayo después de la etapa f) es de 300 µM; y
- iv) las etapas de a) a l) se repiten al menos 3 veces, cada vez con una concentración diferente del compuesto de fórmula (I), o la sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35

Uso de los compuestos de la invención

40 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.

45

En un modo de realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de neuroinflamación y/o enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

50

En un modo de realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

55

En un modo de realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de cáncer en un mamífero.

60

En un aspecto, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con dolor en un mamífero.

65

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de Parkinson en un mamífero.

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple en un mamífero.

5

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.

10 En un modo de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de neuroinflamación y/o enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

15 En un modo de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de cáncer en un mamífero.

En un modo de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

20

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con dolor en un mamífero.

25

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de Parkinson en un mamífero.

30

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple en un mamífero.

35

En un aspecto, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.

40 En un modo de realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de neuroinflamación y/o enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

45 En un modo de realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

En un modo de realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de cáncer en un mamífero.

50

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con dolor en un mamífero.

55

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de Parkinson en un mamífero.

60

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple en un mamífero.

65

En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento al mamífero.

En un modo de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de neuroinflamación y/o enfermedades neurodegenerativas en un mamífero, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento al mamífero.

En un modo de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades neurodegenerativas en un mamífero, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento al mamífero.

En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña, depresión y/o dolor en un mamífero, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento al mamífero.

En un modo de realización preferente, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de Parkinson en un mamífero, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento al mamífero.

En un modo de realización en particular preferente, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple en un mamífero, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento al mamífero.

Composiciones farmacéuticas y administración

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento y un vehículo terapéuticamente inerte.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos (por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía interna, tal como por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (por ejemplo, en forma de pulverizadores nasales) o por vía rectal (por ejemplo, en forma de supositorios). Sin embargo, la administración también se puede efectuar por vía parenteral, tal como por vía intramuscular o intravenosa (por ejemplo, en forma de soluciones inyectables).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden procesar con adyuvantes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Se pueden usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., por ejemplo, como dichos adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y políoles líquidos, etc.

Los adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, políoles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Los adyuvantes adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, políoles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, políoles semisólidos o líquidos, etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que incrementan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar en límites amplios y, por supuesto, se ajustará a los requisitos individuales en cada

caso particular. En general, en el caso de administración oral, debería ser apropiada una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo, aproximadamente 300 mg por persona), dividida en preferentemente 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades. Quedará claro, sin embargo, que el límite superior dado en el presente documento se puede exceder cuando se demuestre que está indicado.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes de tipo 2 (tales como, pero sin limitarse a retinopatía diabética, neuropatía diabética y nefropatía diabética), arteriopatía coronaria, obesidad y enfermedades inflamatorias subyacentes, enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunitarias/inflamatorias.

Ejemplos

Para mayor claridad, los siguientes ejemplos se proporcionan solo con propósitos informativos:

41, 63, 65, 68, 69, 70, 71, 78, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 106, 107, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 295.

La invención se entenderá más completamente por referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, las reivindicaciones no se deben interpretar como limitadas al alcance de los ejemplos.

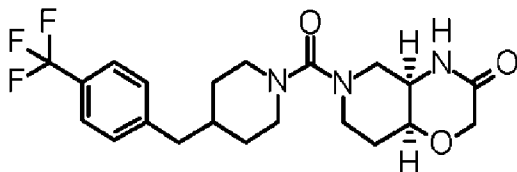
En caso de que los ejemplos preparativos se obtengan como una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros se pueden separar por procedimientos descritos en el presente documento o por procedimientos conocidos para el experto en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía quiral (por ejemplo, SFC quiral) o cristalización.

Todos los ejemplos de reacción e intermedios se prepararon en una atmósfera de argón si no se especifica de otro modo.

Procedimiento A1

Ejemplo 11

rac-(4aR,8aS)-6-[4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona

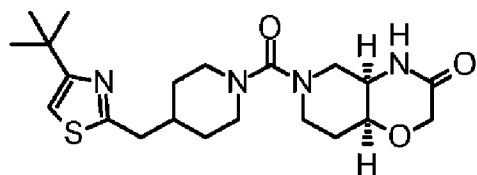


A una solución de 4-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (100 mg, 245 μ mol, BB2) en DMF (1,5 ml), se le añadieron diclorhidrato de rac-(4aR,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona (45,9 mg, 294 μ mol, ChemBridge Corporation, BB1) y TEA (49,6 mg, 68,3 l, 490 μ mol). Se calentó la mezcla de reacción resultante a 80 °C durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó tres veces con H₂O y NaHCO₃. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/EtOAc al 0-10 %) para dar el compuesto del título como un aceite blanquecino (0,045 g; 43,2 %). EM (ESI): m/z = 426,4 [M+H]⁺.

Procedimiento A2

Ejemplo 3

rac-(4aR,8aS)-6-[4-[[4-(terc-butiltiazol-2-il)metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona

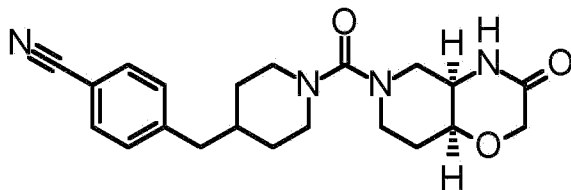


A una suspensión helada de carbonato de bis(triclorometilo) (45,3 mg, 153 μmol , NR CAS 32315-10-9) y NaHCO_3 (73,3 mg, 873 μmol) en DCM (2 ml) se le añadió en una porción clorhidrato de 4-*terc*-butil-2-(4-piperidilmetil)tiazol (60 mg, 218 μmol , Enamine Ltd) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. Se filtró la suspensión y se evaporó el filtrado. Se diluyó el residuo en DCM (1 ml) y se añadió gota a gota a una solución helada de diclorhidrato de rac-(4aR,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona (50 mg, 218 μmol , ChemBridge Corporation, BB1) y DIPEA (152 μl , 870 μmol) en DCM (1 ml). Se agitó la suspensión a TA durante 19 h para convertirse en una solución. Se vertió la mezcla de reacción en H_2O y DCM y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa tres veces con DCM. Se lavaron las capas orgánicas dos veces con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se trató con gel de sílice y se evaporó. Se purificó el compuesto por cromatografía en gel de sílice en una columna de 4 g usando un sistema de MPLC eluyendo con un gradiente de DCM:MeOH (de 100:0 a 90:10) para proporcionar el compuesto deseado como una espuma incolora (0,039 g; 42,5 %). EM (ESI): m/z = 421,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento A3

Ejemplo 34

(+)-(-)-4-[[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil]-4-piperidil]metil]benzo nitrilo

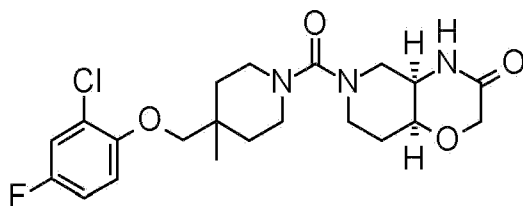


A una solución helada de carbonato de bis(triclorometilo) (39,9 mg, 134 μmol , NR CAS 32315-10-9) en DCM se le añadieron NaHCO_3 (64,5 mg, 768 μmol) y (+)-cis-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona (30 mg, 192 μmol , BB1a) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. A la suspensión se le añadió 4-(piperidin-4-ilmetil)benzonitrilo (38,5 mg, 192 μmol , NR CAS 333987-57-8) y DIPEA (99,3 mg, 134 μl , 768 μmol). Se agitó la suspensión a TA durante 4,5 h. Se vertió la mezcla de reacción en H_2O y DCM y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa tres veces con DCM. Se lavaron las capas orgánicas dos veces con H_2O , se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se trató con gel de sílice y se evaporó. Se purificó el compuesto por cromatografía en gel de sílice en una columna de 4 g usando un sistema de MPLC eluyendo con un gradiente de DCM:MeOH (de 100:0 a 90:10) para proporcionar el compuesto deseado como una goma incolora (0,023 g; 31,3 %). EM (ESI): m/z = 383,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento A4

Ejemplo 79

(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-4-metilpiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona



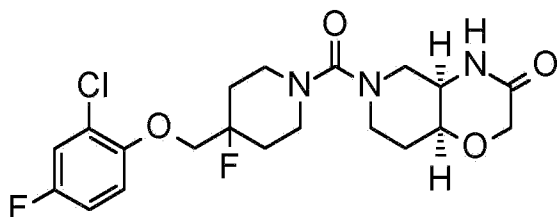
A una solución de (4aR,8aS)-3-oxohexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-6(5H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (25 mg, 77,8 μmol , BB7a) en NMP (1 ml) se le añadió DIPEA (25,1 mg, 34 μl , 195 μmol) y

4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-4-metilpiperidina; sal clorhidrato (19,5 mg, 66,1 μ mol, BB12). Se agitó el vial de reacción a 140 °C durante 45 min. Se purificó el material bruto por HPLC de fase inversa para proporcionar 23,2 mg del producto deseado. EM (ESI): m/z = 440,2 $[M+H]^+$.

Procedimiento A5

Ejemplo 64

(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona

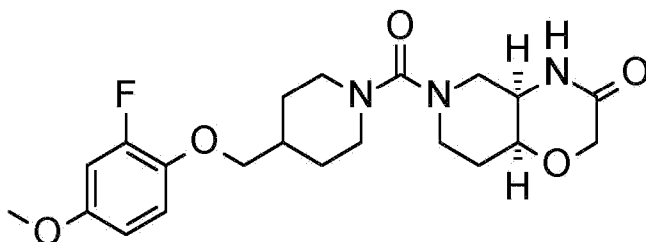


Se secó con pistola de calor un vial de microondas y se cargó con carbonato de bis(triclorometilo) (26,6 mg, 89,6 μ mol) y bicarbonato de sodio (32,3 mg, 384 μ mol). Se colocó el matraz en argón y se añadió DCM (1 ml) para dar una suspensión. Se enfrió la suspensión por un baño de hielo y se añadió 4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-4-fluoropiperidina; sal clorhidrato (36,1 mg, 121 μ mol, BB15). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 15 min y a TA durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se añadieron DCM (500 μ l) y DIPEA (49,7 mg, 67,1 μ l, 384 μ mol) seguido de (4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona (21,1 mg, 47,5 μ mol, BB1a). Se agitó la suspensión blanquecina resultante a temperatura ambiente durante 7 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua, se añadió DCM y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa dos veces con DCM. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar un aceite amarillo (58 mg). Se purificó el producto bruto por HPLC de fase inversa y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (21,1 mg, rendimiento de un 37,1 %). EM (ESI): m/z = 444,2 $[M+H]^+$.

Procedimiento A6

Ejemplo 39

(4aR,8aS)-6-[4-[(2-fluoro-4-metoxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona



A una solución de 2-fluoro-4-metoxifenol (16,5 mg, 13 μ l, 116 μ mol), (4aR,8aS)-6-[4-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (34,5 mg, 116 μ mol, BB16) y trifetilfosfina (33,5 mg, 128 μ mol) en DCM (580 μ l) se le añadió DIAD (25,8 mg, 24,8 μ l, 128 μ mol) gota a gota y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 22 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con NaOH ac. 1 M. Se separaron las fases y se extrajo la fase ac. con DCM dos veces. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar un aceite rojo (99 mg). Se purificó el producto bruto por HPLC de fase inversa y se liofilizó para dar el compuesto deseado (20 mg, rendimiento de un 40,9 %) como un sólido blanco. EM (ESI): m/z = 422,3 $[M+H]^+$.

Procedimiento A7

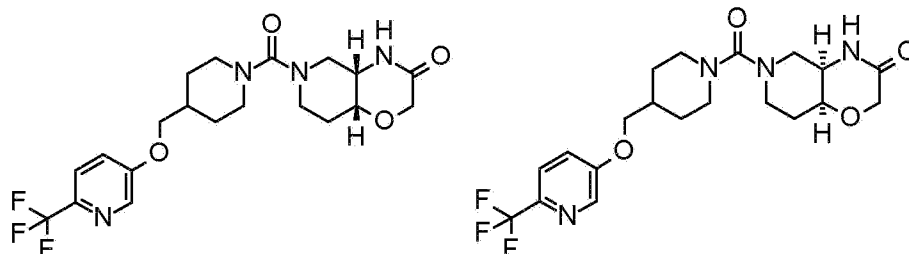
Ejemplo 42 y 43

(4aS,8aR)-6-(4-(((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]o

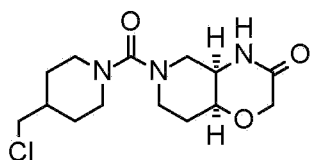
xacin-3(4H)-ona (ejemplo 42)

y

- 5 (4aR,8aS)-6-(4-(((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona (ejemplo 43)

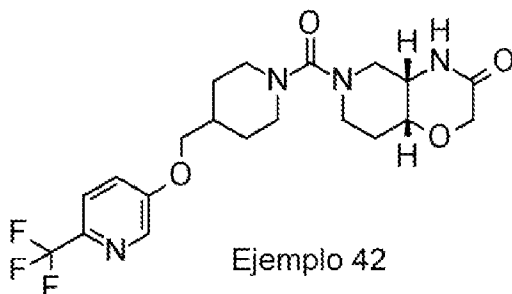


- 10 Etapa a) *rac*-(4aR,8aS)-6-(4-(clorometil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona

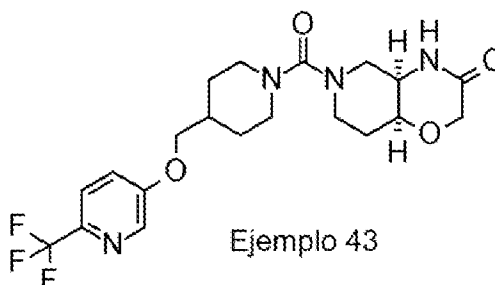


- 15 A una solución de *rac*-(4aR,8aS)-6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona (80 mg, 269 μ mol, BB16) en DMF seca (2 ml) se le añadió DIPEA (52,2 mg, 70,5 μ l, 404 μ mol), DMAP (1,64 mg, 13,5 μ mol) y cloruro de metanosulfonilo (46,2 mg, 404 μ mol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Adición de 4,4-difluoropiperidina; sal clorhidrato (84,8 mg, 538 μ mol), DIPEA (139 mg, 188 μ l, 1,08 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se agitó la reacción a 70 °C durante 14 h. Se sometió la reacción bruta para purificación por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título como un producto secundario (35 mg). EM (ESI): m/z = 315,1 $[M+H]^+$.

- 25 Etapa b) (4aS,8aR)-6-(4-(((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona (ejemplo 42) y (4aR,8aS)-6-(4-(((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona (ejemplo 43)



Ejemplo 42



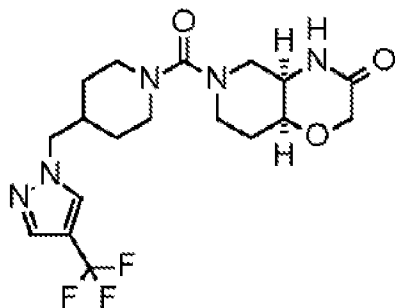
Ejemplo 43

- 30 A una solución de *rac*-(4aR,8aS)-6-(4-(clorometil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona (70 mg, 222 μ mol) en DMF seca (1 ml) se le añadió 6-(trifluorometil)piridin-3-ol (54,2 mg, 332 μ mol) y Cs_2CO_3 (108 mg, 332 μ mol). Se agitó la mezcla de reacción a 95 °C durante 18 h. Se retiraron los compuestos insolubles por filtración sobre Celite, se concentró el filtrado hasta sequedad y se purificó el residuo bruto y se separaron los enantiómeros por SFC quiral para proporcionar el ejemplo 42 (33,8 mg) y el ejemplo 43 (32,5 mg). EM (ESI): m/z = 443,2 $[M+H]^+$ para ambos ejemplos.

Procedimiento A8

- 40 Ejemplo 26

(4aS,8aR)-6-(4-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona

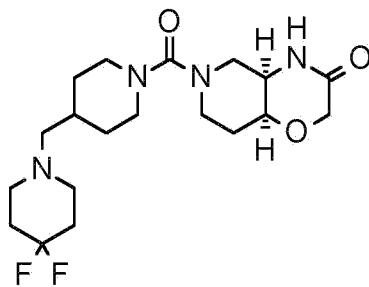


A una solución de rac-(4aR,8aS)-6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona (75 mg, 252 μ mol, BB16) en DMF seca (2 ml) se le añadió DIPEA (39,1 mg, 52,9 μ l, 303 μ mol), DMAP (3,08 mg, 25,2 μ mol) y cloruro de metanosulfonilo (30,3 mg, 265 μ mol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron 4-(trifluorometil)-1H-pirazol (68,6 mg, 504 μ mol) y K_2CO_3 (87,1 mg, 631 μ mol) y se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 18 h. Se retiraron los compuestos insolubles por filtración sobre Celite, se concentró el filtrado hasta sequedad a vacío y se purificó el residuo bruto directamente por cromatografía ultrarrápida con una mezcla de eluyentes de DCM y MeOH (del 0 % al 10 %), para proporcionar 90 mg del producto deseado como un racemato. Se sometió esto para separación quiral por SFC para proporcionar el ejemplo 26 (25 mg) como un aceite incoloro y el enantiómero (31 mg) como un aceite incoloro. EM (ESI): m/z = 416,2 $[M+H]^+$.

Procedimiento A9

Ejemplo 37

(4aR,8aS)-6-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona

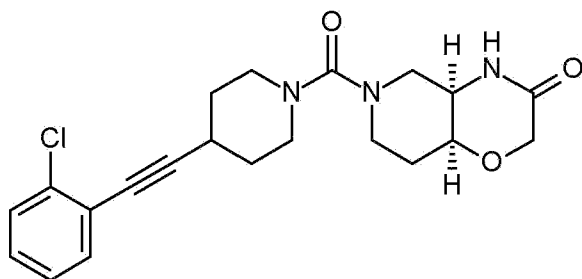


A una solución de (4aR,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona (40 mg, 256 μ mol, BB1a) en DMF seca (2 ml) enfriada hasta 0 °C se le añadió DIPEA (39,7 mg, 53,7 μ l, 307 μ mol) y carbonocloridato de 4-nitrofenilo (61,9 mg, 307 μ mol). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 min. El control de CLEM mostró la formación del intermedio carbamato. Se añadieron DIPEA (116 mg, 157 μ l, 896 μ mol) y 4,4-difluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidina; sal diclorhidrato (89,5 mg, 307 μ mol, BB17) y a continuación se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, a continuación se agitó a 100 °C durante 14 h. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío y se sometió el residuo bruto directamente para purificación por SFC para proporcionar el compuesto deseado (9,5 mg) como un aceite naranja claro. EM (ESI): m/z = 401,3 $[M+H]^+$.

Procedimiento A10

Ejemplo 125

(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(2-clorofenil)etiril]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona

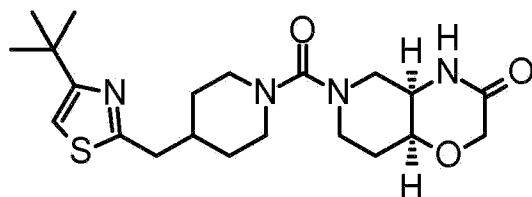


En un tubo sellado, se mezclaron 4-[2-(2-clorofenil)etinil]piperidina (BB18, 0,02 g, 0,078 mmol) y (4aR,8aS)-3-oxohexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-6(5H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (BB7a, 0,025 g, 0,078 mmol) en ACN (0,6 ml). A continuación, se añadió base de Huenig (0,041 ml, 0,234 mmol), seguido de DMAP (0,005 g, 0,039 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C durante la noche. Se evaporó la mezcla hasta sequedad y se purificó el residuo bruto por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0,013 g, 41 %) como un sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 402,2 [M+H]^+$.

Procedimiento B1

Ejemplo 1

(+)-(4aR,8aS)-6-(4-((4-(*terc*-butil)tiazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona

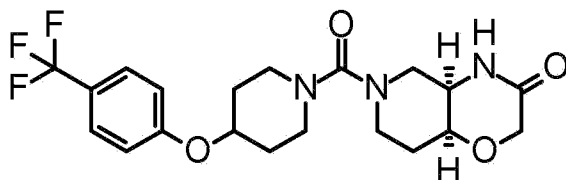


Se separaron los enantiómeros del ejemplo 3 por HPLC quiral preparativa (columna Chiralcel OD) usando una mezcla isocrática de EtOH (que contiene un 0,05 % de NH_4OAc):n-heptano (20:80). Se evaporaron las fracciones para proporcionar el compuesto deseado como un sólido incoloro (0,012 g; 34,3 %). EM (ESI): $m/z = 421,2 [M+H]^+$.

Procedimiento B2

Ejemplo 12

(+)-o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona

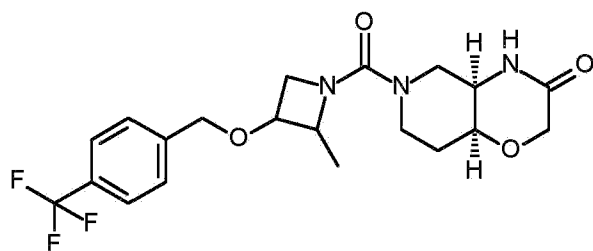


Se separaron los enantiómeros del ejemplo 13 usando HPLC quiral preparativa (columna Chiralpak AD) usando una mezcla isocrática de EtOH (que contiene un 0,05 % de NH_4OAc):n-heptano (40:60). Se evaporaron las fracciones para proporcionar el compuesto deseado como un aceite marrón claro (0,013 g; 28,4 %). EM (ESI): $m/z = 428,2 [M+H]^+$.

Procedimiento B3

Ejemplos 103, 104 y 105

(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (isómero A+B, isómero C, isómero D)

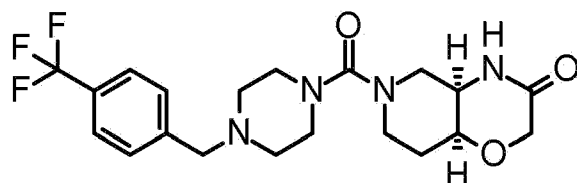


Se separaron los estereoisómeros del ejemplo 117 por HPLC quiral preparativa (columna Reprosil Chiral NR) usando una mezcla isocrática de EtOH (que contiene un 0,05 % de NH₄OAc):n-heptano (40:60) para proporcionar los ejemplos 103 y 104 como isómeros individuales y el ejemplo 105 como mezcla de dos estereoisómeros. Se evaporaron las fracciones para proporcionar los compuestos deseados como sólidos incoloros.

Procedimiento C

Ejemplo 21

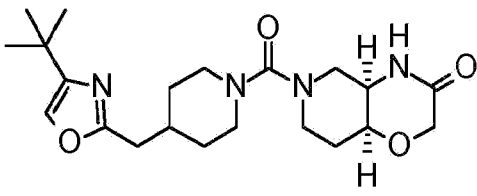
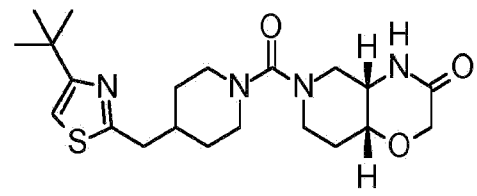
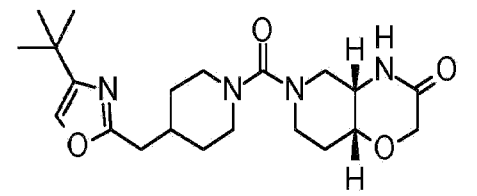
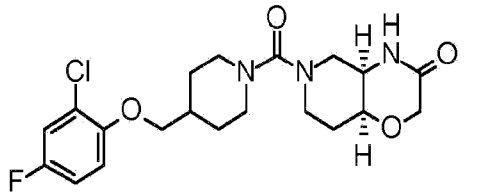
rac-(4aR,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperacin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona

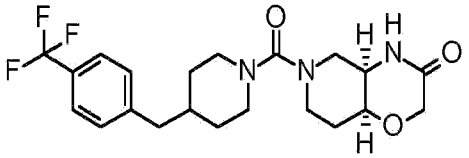
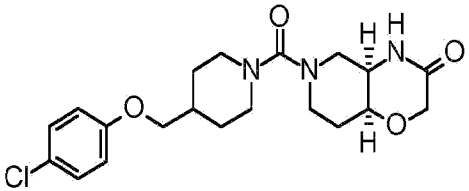
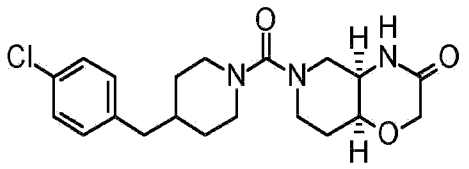
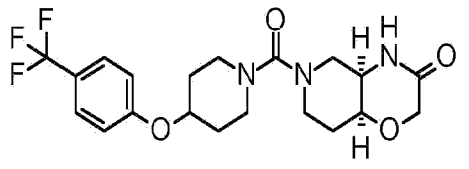


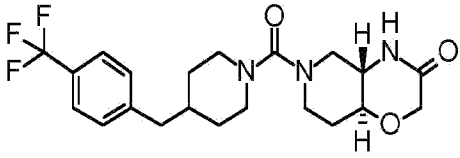
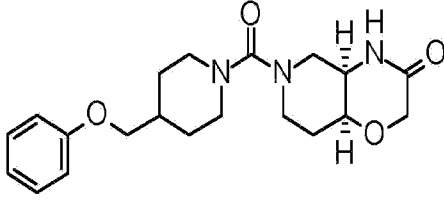
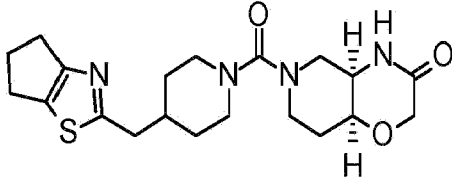
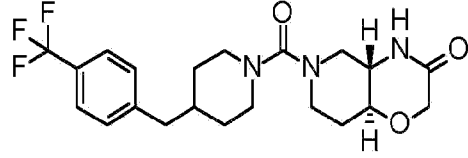
Se agitó una mezcla de rac-cis-6-(piperacin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona (35 mg, 130 μmol, BB3), 4-(trifluorometil)benzaldehído (22,7 mg, 17,4 μl, 130 μmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (27,6 mg, 130 μmol) en DCM (1 ml) a TA durante 15 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC preparativa para dar el compuesto deseado como un sólido blanco (8 mg, 14,4 %). EM (ESI): m/z = 427,4 [M+H]⁺.

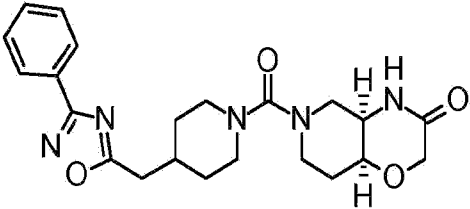
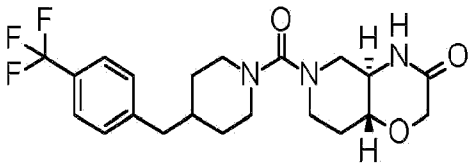
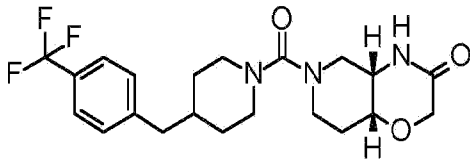
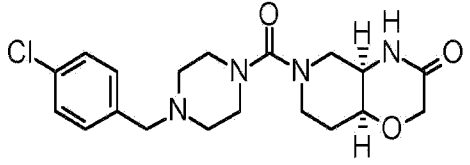
Si no se indica de otro modo, se sintetizaron los siguientes ejemplos a partir de diclorhidrato de rac-(4aR,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona (ChemBridge Corporation) y los componentes básicos adecuados de forma análoga a los procedimientos de reacción descritos en el presente documento.

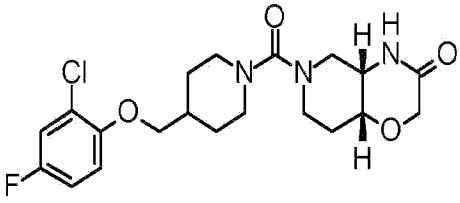
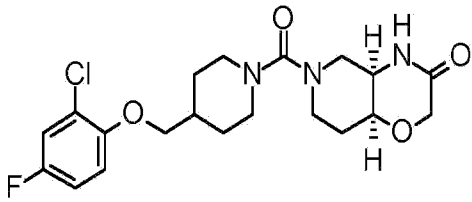
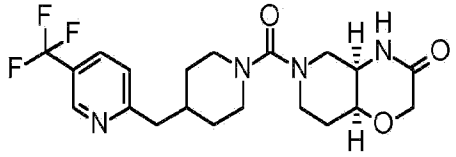
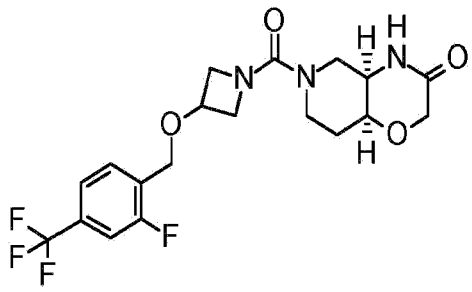
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
2	(+)-(4aR,8aS)-6-(4-((4-(<i>terc</i>-butil)oxazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona	Ejemplo 4	405,3 [M+H] ⁺	B1

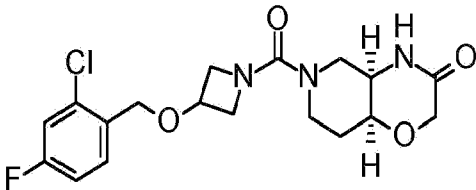
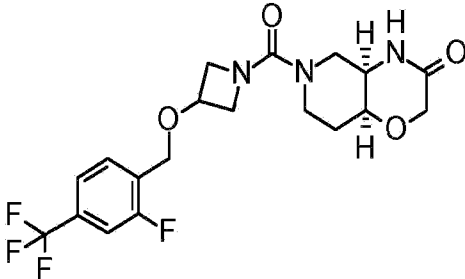
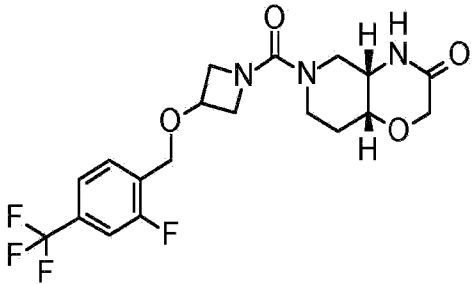
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
4	rac-(4aR,8aS)-6-(4-((4-(<i>tert</i>-butil)oxazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Proveedor de componente básico: BCH Research (GB) y BB1	405,4 [M+H] ⁺	A2
5	(-)-(4aS,8aR)-6-(4-((4-(<i>tert</i>-butil)tiazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Ejemplo 3	421,2 [M+H] ⁺	B1
6	(-)-(4aS,8aR)-6-(4-((4-(<i>tert</i>-butil)oxazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Ejemplo 4	405,3 [M+H] ⁺	B1
7	rac-(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Proveedor de componente básico: UkrOrgSyntez Ltd. y BB1	426,2 [M+H] ⁺	A2

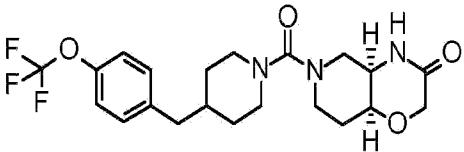
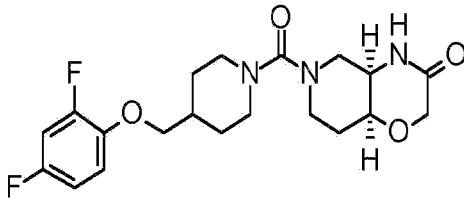
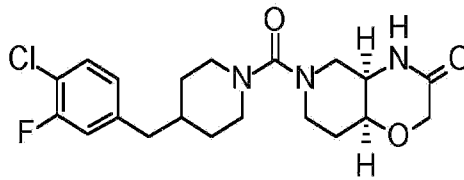
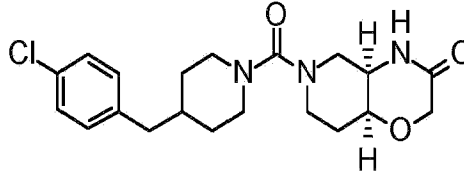
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedi miento
8	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidro pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	Ejemplo 11	426,4 [M+H] ⁺	B1
9	rac-(4aR,8aS)-6-(4-((4-clorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4] oxacin-3(4H)-ona 	4-[(4-clorofenoxi)metil]piperidin a (NR CAS 63608-33-3) y BB1	408,3 [M+H] ⁺	A2
10	rac-(4aR,8aS)-6-(4-(4-clorobencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin -3(4H)-ona 	Clorhidrato de 4-(4-cloro-bencil)-piperidina (NR CAS 36938-76-8) y BB1	392,2 [M+H] ⁺	A2
13	rac-(4aR,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)pi peridin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Clorhidrato de 4-(4-trifluorometilfenoxi)piperidi na (NR CAS 28033-37-6) y BB1	428,2 [M+H] ⁺	A2

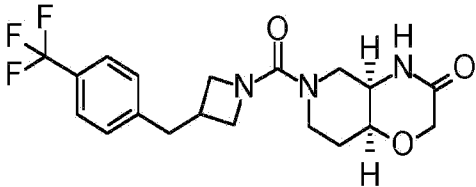
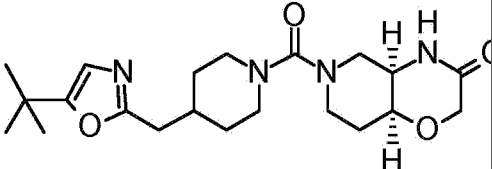
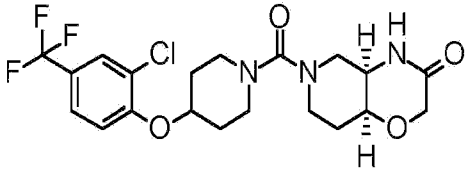
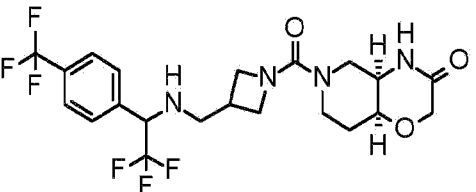
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
14	(+)-(4aS,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Ejemplo 17	426,3 [M+H] ⁺	B1
15	rac-(4aR,8aS)-6-[4-(fenoximetil)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB4 y BB1	374,4 [M+H] ⁺	A1
16	rac-(4aR,8aS)-6-(4-((5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Grupo FCH y BB1	405,2 [M+H] ⁺	A2
17	rac-(4aS,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	4-(4-trifluorometilbencil)piperidina HCl (NR CAS 192990-03-7) y BB6	426,3 [M+H] ⁺	A2

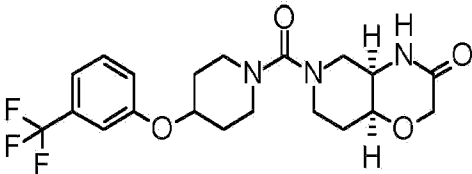
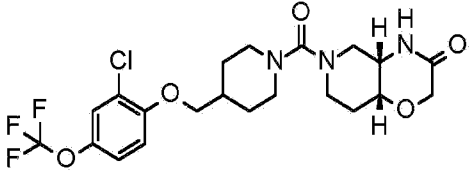
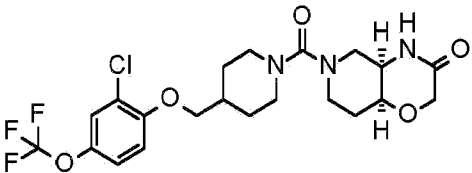
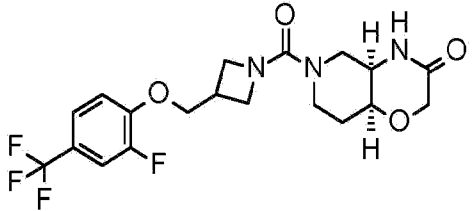
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
18	rac-(4aR,8aS)-6-(4-((3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	3-fenil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol (NR CAS 1239730-22-3) y BB1	426,3 [M+H] ⁺	A2
19	(-)-(4aR,8aR)-6-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Ejemplo 17	426,4 [M+H] ⁺	B1
20	(-)-(4aS,8aR)-6-[4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	Ejemplo 11	426,4 [M+H] ⁺	B1
22	rac-(4aR,8aS)-6-(4-(4-clorobencil)piperacin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	1-(4-clorobencil)-piperacina (NR CAS 23145-88-2) y BB1	393,2 [M+H] ⁺	A2

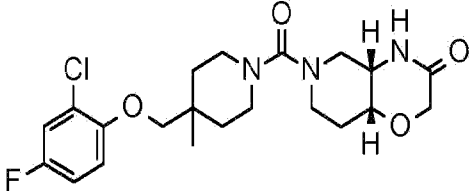
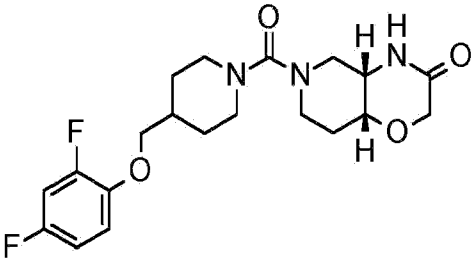
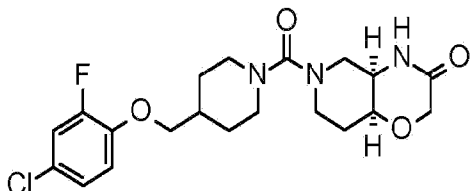
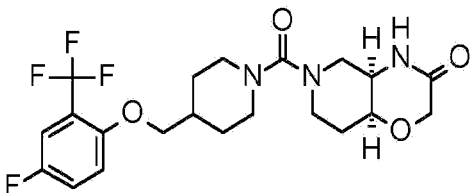
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
23	(-)-(4aS,8aR)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Ejemplo 7	426,2 [M+H] ⁺	B1
24	(+)-(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Ejemplo 7	426,2 [M+H] ⁺	B1
25	rac-(4aR,8aS)-6-[4-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB5 y BB1	427,2 [M+H] ⁺	A2
27	rac-(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Proveedor de componente básico: HDH Pharma, Inc. y BB1	432,2 [M+H] ⁺	A2

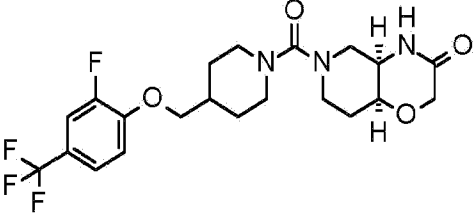
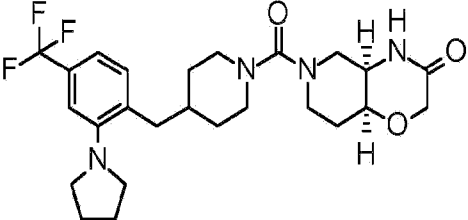
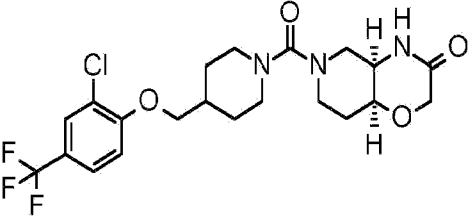
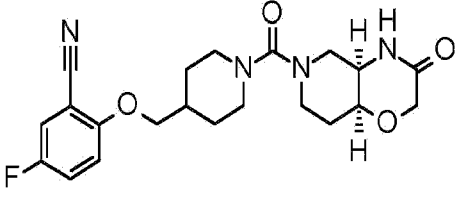
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
28	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi) acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Proveedor de componente básico: ZereneX Molecular Limited y BB1a	398,1 [M+H] ⁺	A2
29	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)b encil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-piri do[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Ejemplo 27	432,2 [M+H] ⁺	B1
30	(+)- o (-)-(4aS,8aR)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)b encil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-piri do[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Ejemplo 27	432,2 [M+H] ⁺	B1

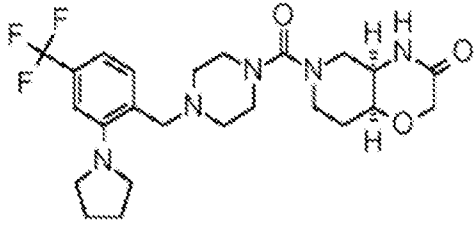
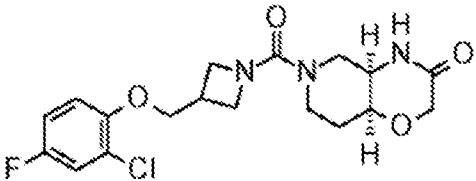
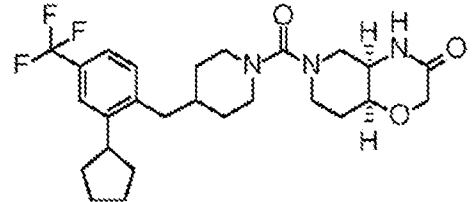
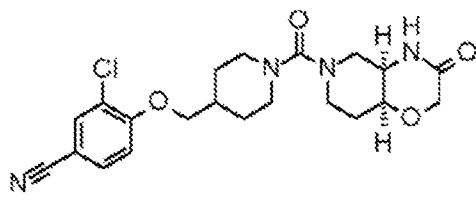
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
31	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	4-[4-(trifluorometoxi)bencil]piperidina (NR CAS 681482-50-8) y BB1a	442,2 [M+H] ⁺	A2
32	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-((2,4-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	4-((2,4-difluorofenoxi)metil)piperidina HCl NR CAS 614731-39-4 y BB1a	410,2 [M+H] ⁺	A5
33	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Componente básico preparado como se describe en el documento WO2013/179024 y BB1a	410,2 [M+H] ⁺	A2
35	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(4-clorobencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Clorhidrato de 4-(4-cloro-bencil)-piperidina (NR CAS 36938-76-8) y BB1a	392,2 [M+H] ⁺	A2

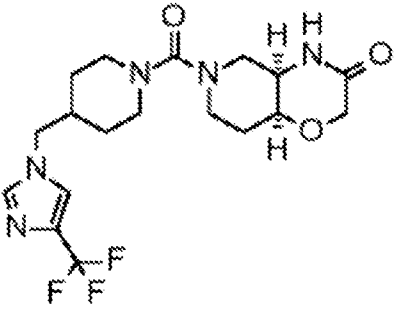
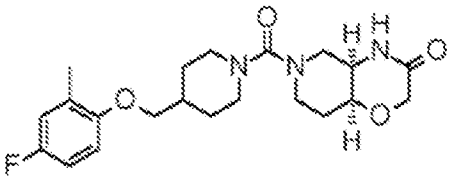
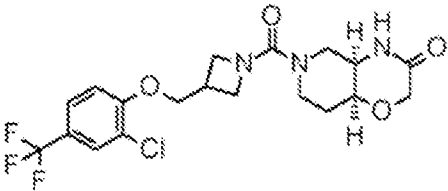
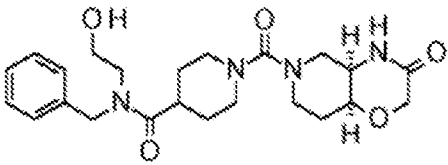
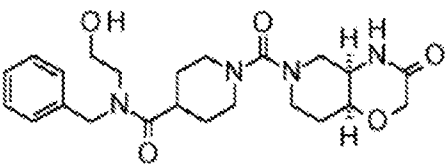
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
36	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-[3-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	3-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]acetidina (NR CAS 937614-88-5) y BB1a	398,3 [M+H] ⁺	A1
38	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-((5-(<i>terc</i>-butil)oxazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB8 y BB1a	405,3 [M+H] ⁺	A2
40	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB9 y BB1a	462,1 [M+H] ⁺	A2
41	(4aR,8aS)-6-[3-[[[2,2,2-trifluoro-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]amino]metil]acetidin-1-carbonil]hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB19 y BB1a	495,18 [M+H] ⁺	A3

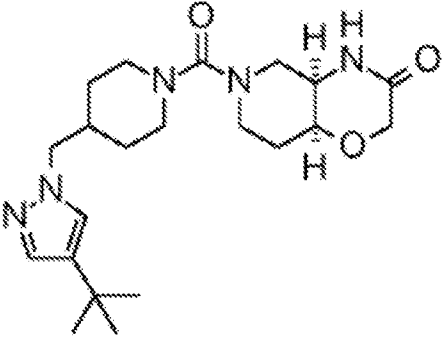
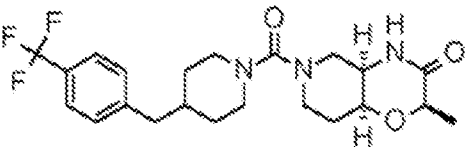
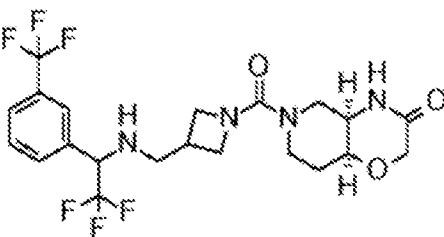
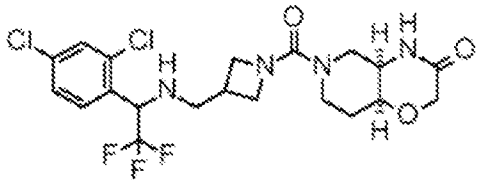
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
44	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina (NR CAS 337912-66-0) y BB1a	428,2 [M+H] ⁺	A3
45	(4aS,8aR)-6-[4-[[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenol (CAS: 35852-58-5) y BB1b	492,2 [M+H] ⁺	A6
46	(4aR,8aS)-6-[4-[[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenol (NR CAS: 35852-58-5) y BB1a	492,2 [M+H] ⁺	A6
47	(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB20 y BB1a	432,2 [M+H] ⁺	A5

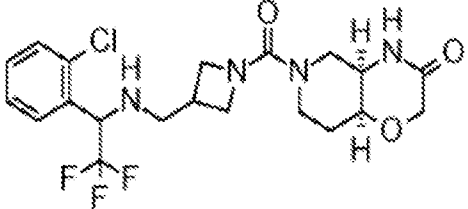
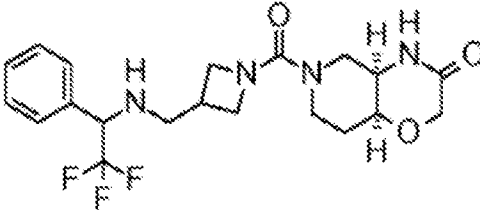
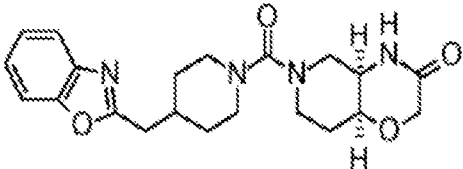
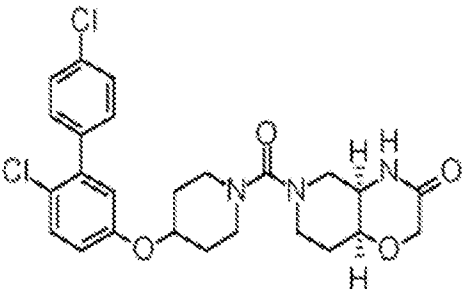
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
48	(4aS,8aR)-6-[4-[(2-cloro-4-fluorofenoxi)metil]-4-metilpiperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB12 y BB7b	440,2 [M+H] ⁺	A4 (1:1 ACN: iPrOH)
49	(4aS,8aR)-6-(4-((2,4-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Clorhidrato de 4-[(2,4-difluorofenoxi)metil]piperidina (NR CAS: 614731-39-4) y BB7b	410,2 [M+H] ⁺	A4
50	(4aR,8aS)-6-(4-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Éter 4-cloro-2-fluorofenil-4-piperidinilmetílico; sal clorhidrato (CAS: 946680-87-1) y BB7A	426,2 [M+H] ⁺	A4 (calentamiento por microondas)
51	(4aR,8aS)-6-(4-((4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB21 y BB7a	460,2 [M+H] ⁺	A4

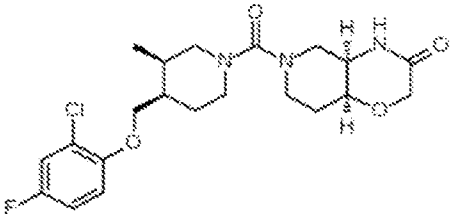
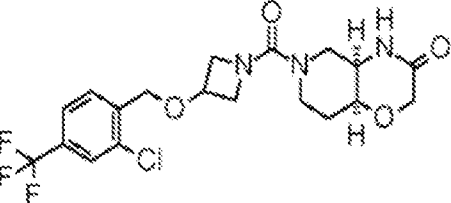
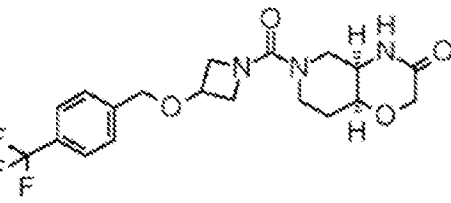
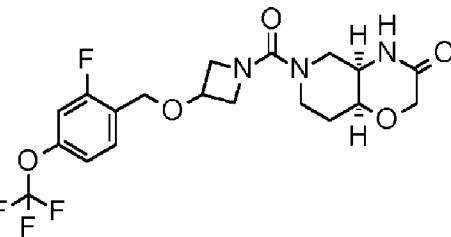
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
52	(4aR,8aS)-6-(4-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB22 y BB7a	460,2 [M+H] ⁺	A4
53	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)encil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB91 y BB1a	495,3 [M+H] ⁺	A3
54	(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB23 y BB1a	476,3 [M+H] ⁺	A5
55	5-fluoro-2-((1-((4aR,8aS)-3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo 	BB24 y BB1a	417,2 [M+H] ⁺	A5

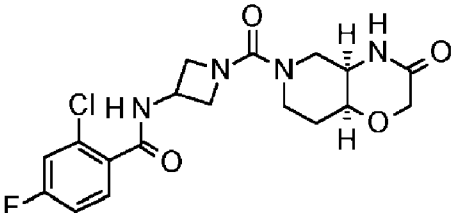
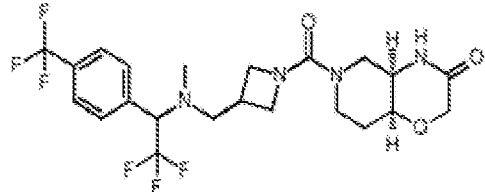
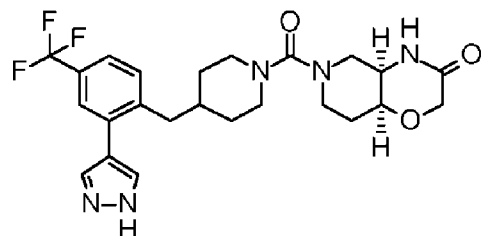
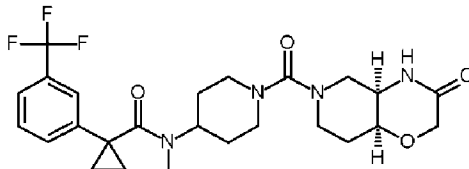
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
56	(4aR,8aS)-6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperacina-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	1-[[2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperacina (sintetizada de acuerdo con el documento WO2015/179559) y BB1a	496,26 [M+H] ⁺	A3
57	(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB25 y BB1a	398,2 [M+H] ⁺	A5
58	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-[4-[[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB10 y BB1a	494,3 [M+H] ⁺	A3
59	(4aR,8aS)-3-cloro-4-((1-(3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo 	BB26 y BB1a	433,2 [M+H] ⁺	A5

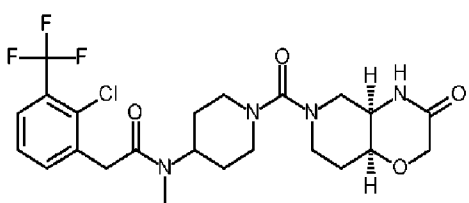
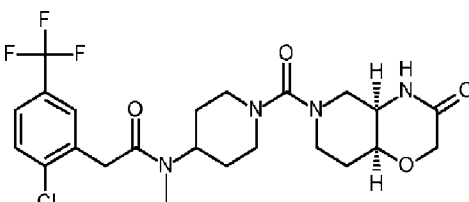
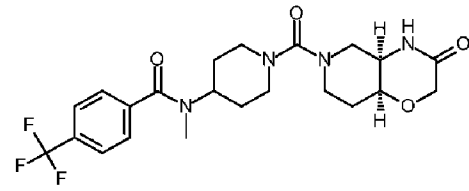
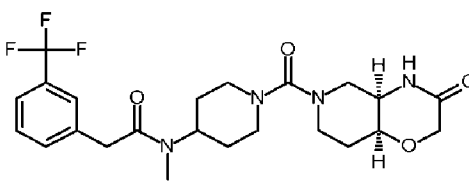
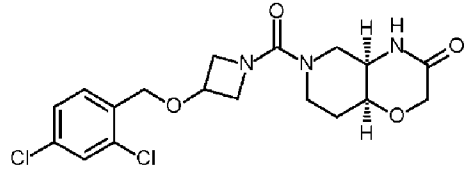
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
60	(4aR,8aS)-6-(4-((4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB27 y BB1a	416,3 [M+H] ⁺	A9
61	(4aR,8aS)-6-(4-((4-fluoro-2-metilfenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB28 y BB1a	406,3 [M+H] ⁺	A5
62	(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB29 y BB1a	448,2 [M+H] ⁺	A5
63	N-bencil-N-(2-hidroxi-etil)-1-((4aR,8aS)-3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil)piperidin-4-carboxamida 	BB30 y BB1a	445,24 [M+H] ⁺	A3
65	N-bencil-1-((4aR,8aS)-3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil)piperidin-4-carboxamida 	BB31 y BB1a	401,22 [M+H] ⁺	A3

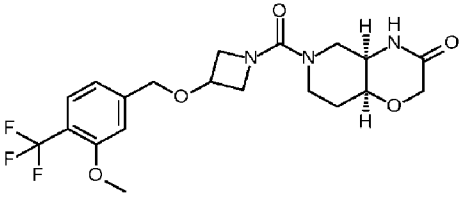
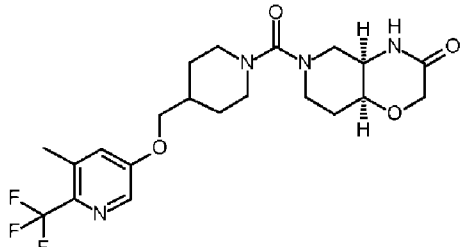
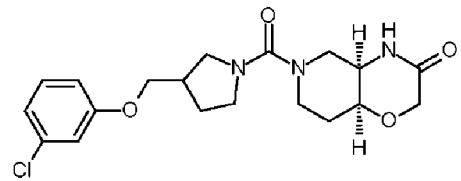
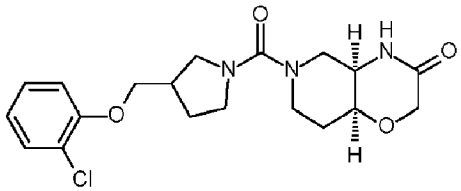
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
66	(4aR,8aS)-6-(4-((4-(<i>tert</i> -butil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB32 y BB1a	404,3 [M+H] ⁺	A9 (purificado por RP-HPLC)
67	(2R,4aR,8aS)-2-metil-6-[4-[4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	4-(4-trifluorometilbencil)piperidina HCl (NR CAS 192990-03-7) y BB33	440,3 [M+H] ⁺	A3
68	(4aR,8aS)-6-(3-(((2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB34 y BB1a	495,18 [M+H] ⁺	A3
69	(4aR,8aS)-6-(3-(((1-(2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB35 y BB1a	495,11 [M+H] ⁺	A3 seguido de RP-HPLC

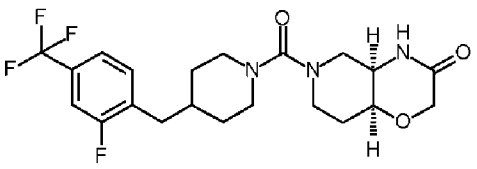
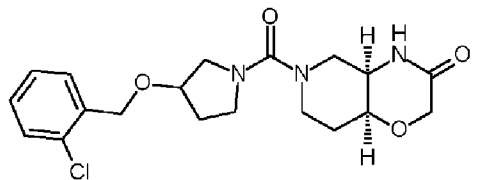
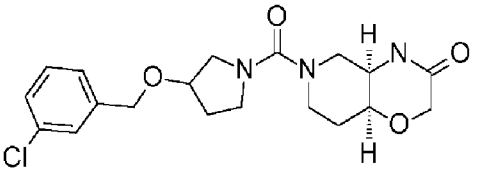
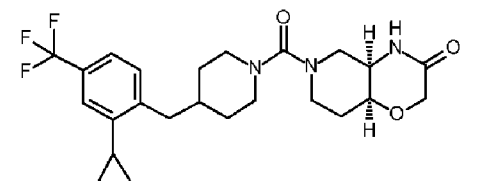
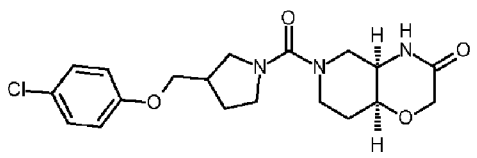
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
70	(4aR,8aS)-6-(3-(((1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB35 y BB1a	461,16 [M+H] ⁺	A3 seguido de RP-HPLC
71	(4aR,8aS)-6-(3-(((2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino)metil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB35 y BB1a	427,2 [M+H] ⁺	A3 seguido de RP-HPLC
72	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(benzo[d]oxazol-2-ilmetil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB11 y BB7a	399,2 [M+H] ⁺	A1
73	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-((4',6-dicloro-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB13 y BB7a	504,1 [M+H] ⁺	A1

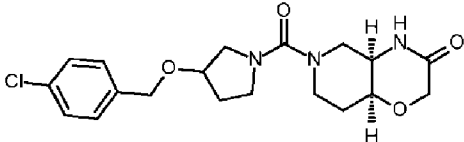
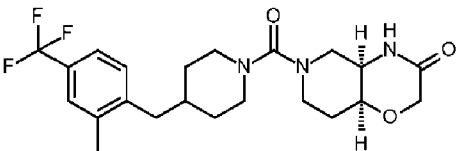
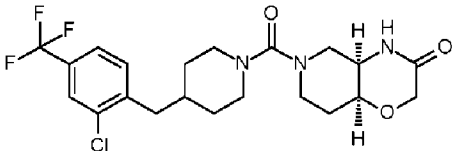
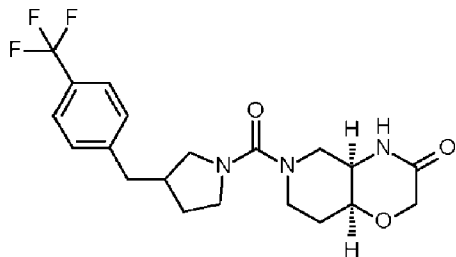
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
74	(4aR,8aS)-6- <i>cis</i> -4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB36 y BB1a	440,1 [M+H] ⁺	A3
75	(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB7a y BB37	448,2 [M+H] ⁺	A4 (disolvente ACN en lugar de NMP)
76	(4aR,8aS)-6-(3-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB7a y BB38	414,2 [M+H] ⁺	A4 (disolvente ACN en lugar de NMP)
77	(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB7a y BB39	448,2 [M+H] ⁺	A4 (disolvente ACN en lugar de NMP)

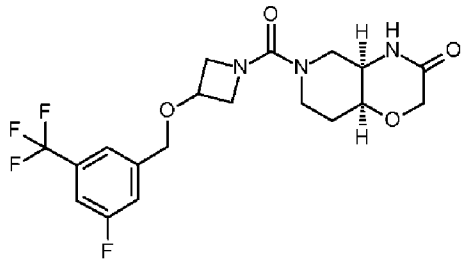
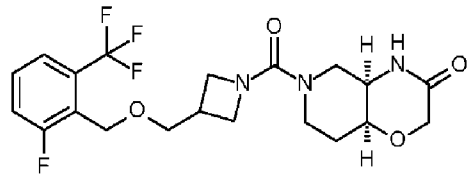
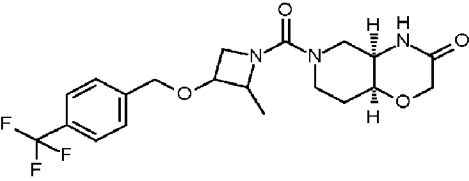
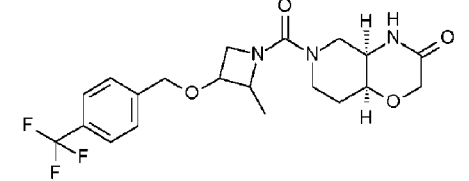
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
78	2-cloro-4-fluoro-N-(1-((4aR,8aS)-3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil)acetidin-3-il)benzamida 	BB7a y BB40	411,2 [M+H] ⁺	A4 (disolvente ACN, no NMP)
80	(4aR,8aS)-6-(3-((metil(2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB41 y BB1a	509,2 [M+H] ⁺	A3
81	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(2-(1H-pirazol-4-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB14 y BB7a	492,2 [M+H] ⁺	A1
82	N-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil]piperidin-4-il]-N-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropano-1-carboxamida 	BB42 y BB1a	509,2 [M+H] ⁺	A3

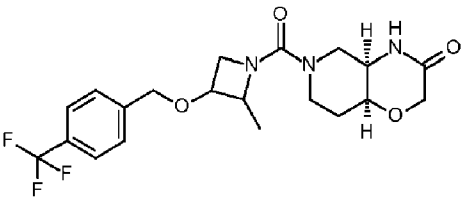
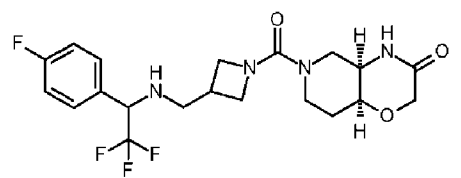
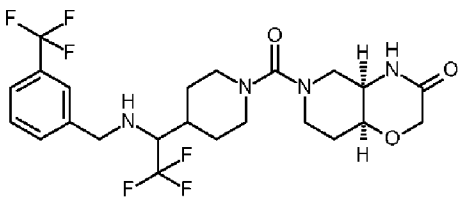
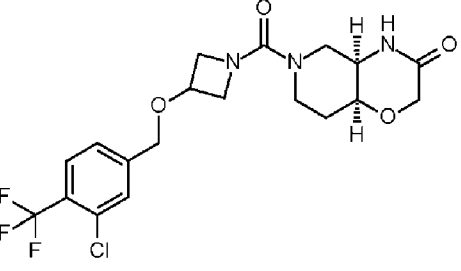
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
83	N-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil]piperidin-4-il]-2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-metilacetamida 	BB43 y BB1a	517,18 [M+H] ⁺	A3
84	N-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil]piperidin-4-il]-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-N-metilacetamida 	BB44 y BB1a	517,18 [M+H] ⁺	A3
85	N-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil]piperidin-4-il]-N-metil-4-(trifluorometil)benzamida 	Clorhidrato de N-metil-N-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida (NR CAS 1580795-67-0) y BB1a	469,20 [M+H] ⁺	A3
86	N-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil]piperidin-4-il]-N-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida 	BB94 y BB1a	483,22 [M+H] ⁺	A3
87	(4aR,8aS)-6-[3-[(2,4-diclorofenil)metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB88 y BB1a	414,3 [M+H] ⁺	A5

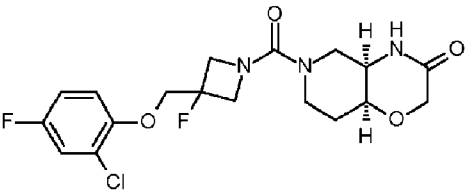
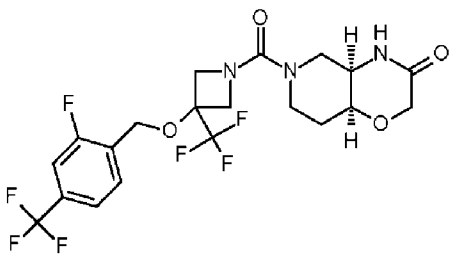
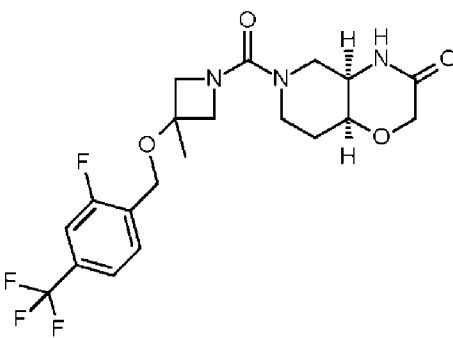
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
88	(4aR,8aS)-6-[3-[[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB45 y BB1a	444,3 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
89	(4aR,8aS)-6-[4-[[5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]oximetil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB46 y BB1a	457,2 [M+H] ⁺	A3
90	(4aR,8aS)-6-[3-[(3-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	3-[(3-clorofenoxi)metil]pirrolidina (NR CAS 914299-54-0) y BB1a	394,15 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
91	(4aR,8aS)-6-[3-[(2-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB47 y BB1a	394,15 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)

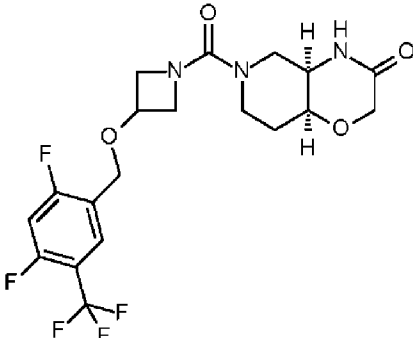
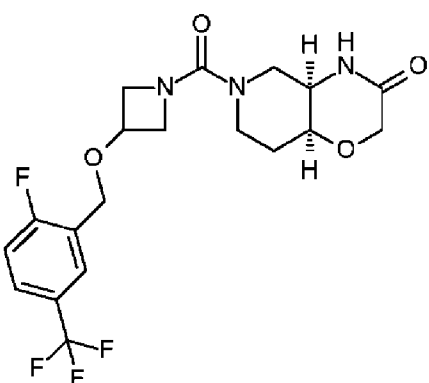
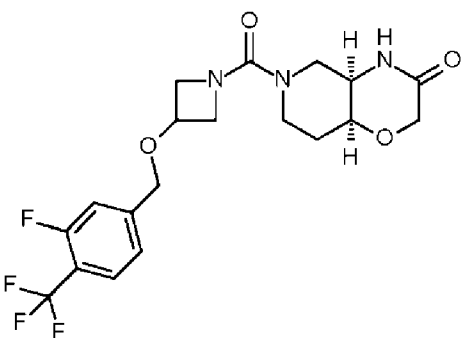
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
92	(4aR,8aS)-6-[4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB48 y BB1a	444,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
93	(4aR,8aS)-6-[3-[(2-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB49 y BB1a	394,15 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
94	(4aR,8aS)-6-[3-[(3-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB50 y BB1a	394,15 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
95	(4aR,8aS)-6-[4-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB51 y BB1a	466,23 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
96	(4aR,8aS)-6-[3-[(4-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB52 y BB1a	394,15 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)

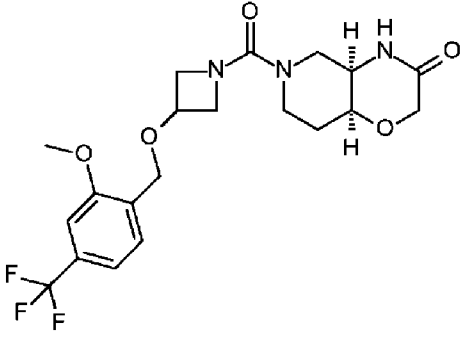
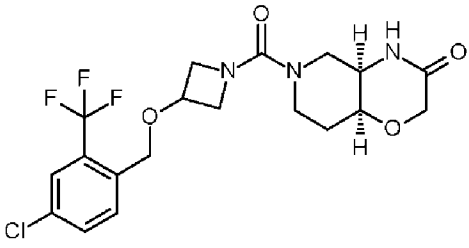
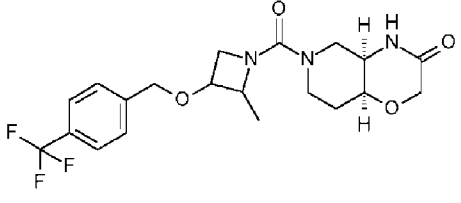
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
97	(4aR,8aS)-6-[3-[(4-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB53 y BB1a	394,15 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
98	(4aR,8aS)-6-[4-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB54 y BB1a	440,4 [M+H] ⁺	A3
99	(4aR,8aS)-6-[4-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB55 y BB1a	460,16 [M+H] ⁺	A3
100	(4aR,8aS)-6-[3-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	3-(4-trifluorometilbencil)pirrolidina ; sal clorhidrato (NR CAS: 957988-84-4) y BB1a	412,19 [M+H] ⁺	A3

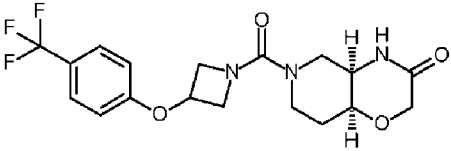
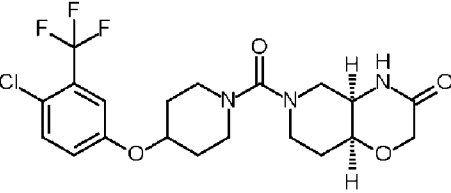
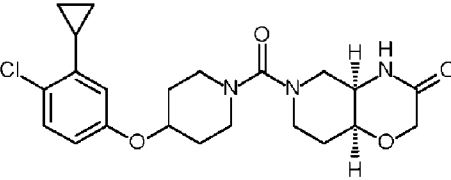
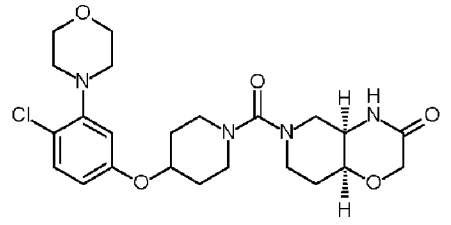
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedi miento
101	(4aR,8aS)-6-[3-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB56 y BB1a	432,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
102	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metoximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB1a y BB57	446,3 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
103	(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (isómero D) 	Ejemplo 117	428,19 [M+H] ⁺	B3
104	(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (isómero C) 	Ejemplo 117	428,19 [M+H] ⁺	B3

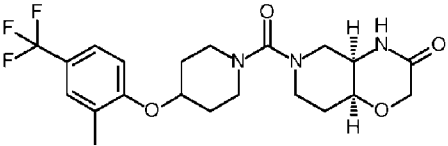
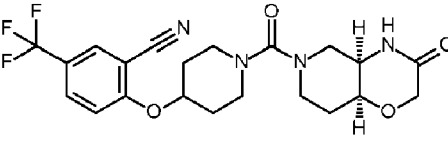
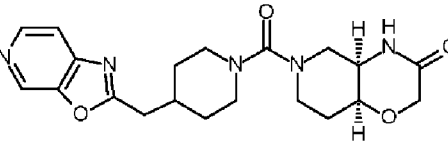
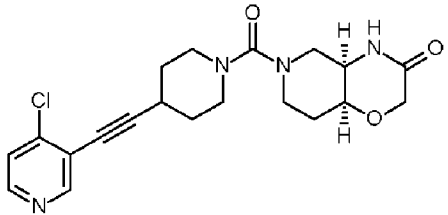
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedi miento	
105	(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[4-(trifluorometil)fenil]me toxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidro pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (isómeros A y D)		Ejemplo 117	428,19 [M+H] ⁺	B3
106	(4aR,8aS)-6-[3-[[[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)e til]amino]metil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a- hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona		BB58 y BB1a	445,19 [M+H] ⁺	A3
107	(4aR,8aS)-6-[4-[2,2,2-trifluoro-1-[[3-(trifluorometi l)fenil]metilamino]etil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5 ,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona		BB59 y BB1a	523,22 [M+H] ⁺	A3
108	(4aR,8aS)-6-[3-[[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]me toxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidro pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona		BB60 y BB1a	448,2 [M+H] ⁺	A4 (1:1 iPrOH: ACN como disolvente)

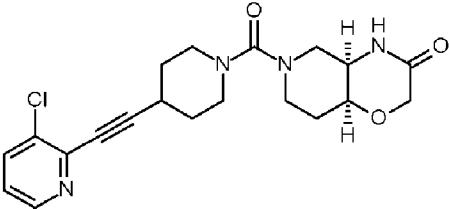
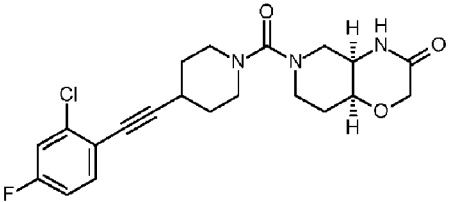
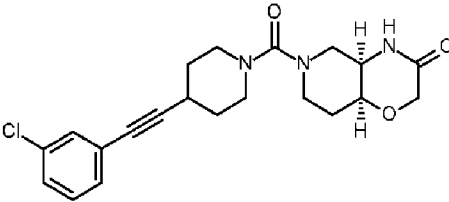
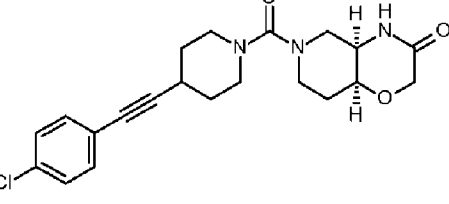
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
109	(4aR,8aS)-6-[3-[(2-cloro-4-fluorofenoxi)metil]-3-fluoroacetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB61 y BB1a	416,2 [M+H] ⁺	A4 (1:1 iPrOH: ACN como disolvente)
110	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-3-(trifluorometil)acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB62 y BB1a	500,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
111	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-3-metilacetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB63 y BB1a	446,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)

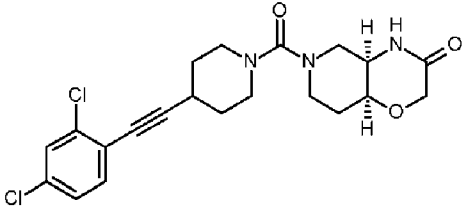
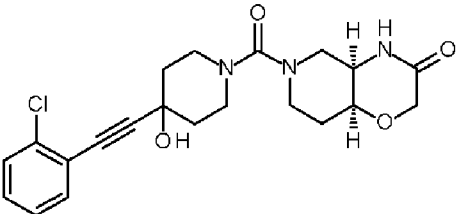
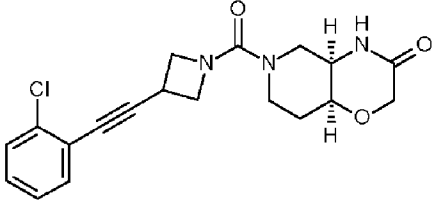
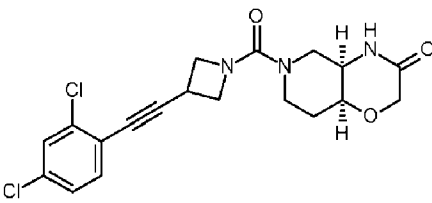
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
112	(4aR,8aS)-6-[3-[[2,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB64 y BB1a	450,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
113	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB65 y BB1a	432,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
114	(4aR,8aS)-6-[3-[[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB66 y BB1a	432,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)

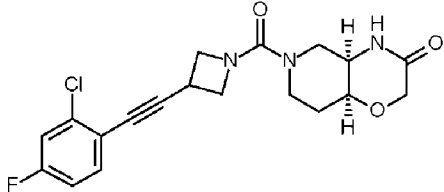
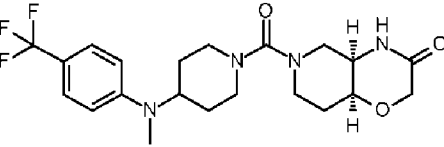
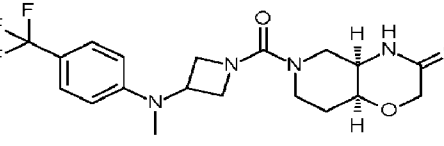
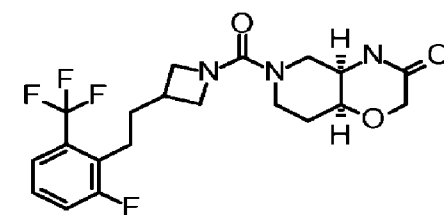
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
115	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB67 y BB1a	444,3 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
116	(4aR,8aS)-6-[3-[[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB68 y BB1a	448,2 [M+H] ⁺	A4 (1:1 iPrOH: ACN como disolvente)
117	(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB69 y BB1a	428,18 [M+H] ⁺	A3

Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
118	(4aR,8aS)-6-[3-[4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB70 y BB1a	400,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
119	(4aR,8aS)-6-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB71 y BB1a	462,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
120	(4aR,8aS)-6-[4-(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB72 y BB1a	434,1 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
121	(4aR,8aS)-6-[4-(4-cloro-3-morfolin-4-ilfenoxi)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB73 y BB1a	479,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)

Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
122	(4aR,8aS)-6-[4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB74 y BB1a	442,1 [M+H] ⁺ Hans	A4 (ACN como disolvente)
123	2-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil]piperidin-4-il]oxi-5-(trifluorometil)benzonitrilo 	BB75 y BB1a	453,0 [M+H] ⁺ Hans	A4 (ACN como disolvente)
124	(4aR,8aS)-6-[4-(oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB76 y BB1a	400,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
126	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(4-cloropiridin-3-il)etinil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB77	403,3 [M+H] ⁺	A10

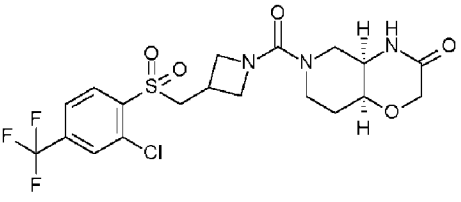
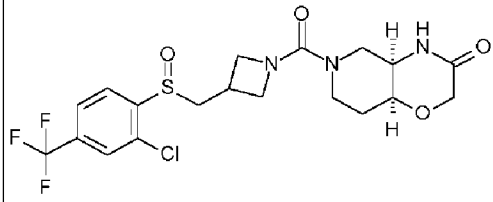
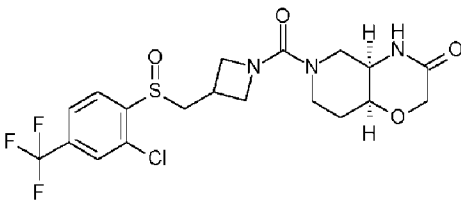
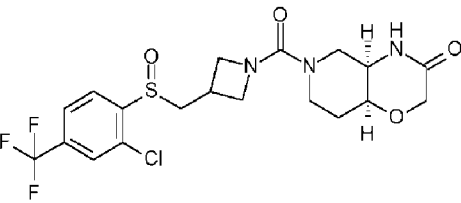
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedi miento
127	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(3-cloropiridin-2-il)etnil]pi peridin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido [4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB78	403,2 [M+H] ⁺	A10
128	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)etnil] piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropiri do[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB79	420,3 [M+H] ⁺	A10
129	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(3-clorofenil)etnil]piperidin -1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b] [1,4]oxacin-3-ona 	BB80	402,3 [M+H] ⁺	A10
130	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(4-clorofenil)etnil]piperidin -1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b] [1,4]oxacin-3-ona 	BB81	402,3 [M+H] ⁺	A10

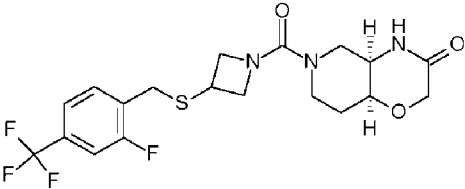
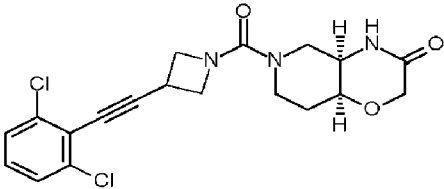
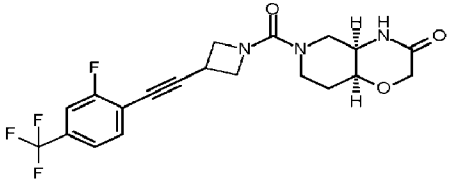
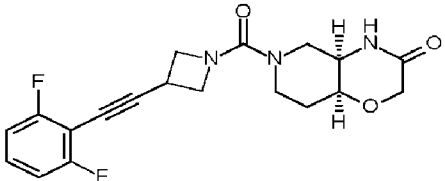
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
131	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(2,4-diclorofenil)etnil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB82	436,3 [M+H] ⁺	A10
132	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(2-clorofenil)etnil]-4-hidroxipiperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB83	418,4 [M+H] ⁺	A10
133	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-clorofenil)etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB84	374,2 [M+H] ⁺	A10
134	(+)-(4aR,8aS)-6-(3-((2,4-diclorofenil)etnil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB85	408,3 [M+H] ⁺	A10

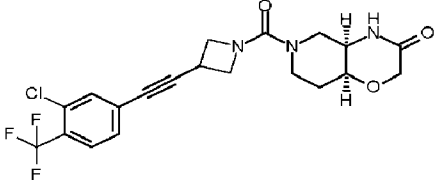
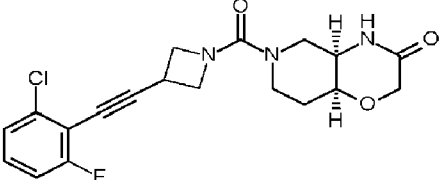
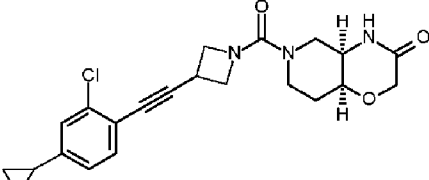
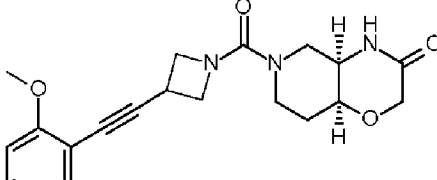
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
135	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB86	392,2 [M+H] ⁺	A10
136	rac-(4aR,8aS)-6-[4-[N-metil-4-(trifluorometil)anilino]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB92	413,2 [M+H] ⁺	A1 (ACN como disolvente, DIPEA como base)
137	rac-(4aR,8aS)-6-[3-[N-metil-4-(trifluorometil)anilino]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB93	441,2 [M+H] ⁺	A1 (ACN como disolvente, DIPEA como base)
139	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB95	430,4 [M+H] ⁺	A1 (ACN como disolvente, DIPEA como base)

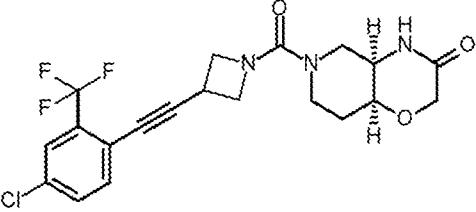
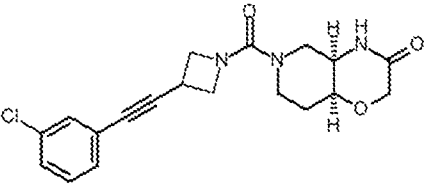
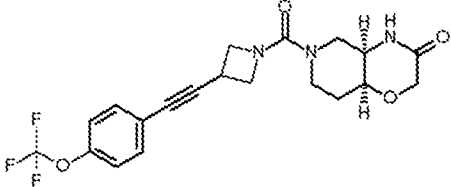
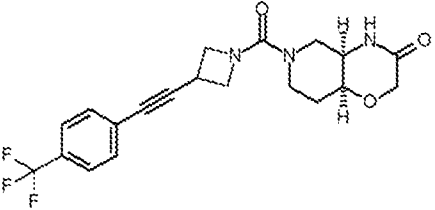
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
140	(4aR,8aS)-6-[4-[(2-cloro-4-fluorofenoxi)metil]acepan-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona [epímero A]	BB96	440,18 [M+H] ⁺	A3 seguido de SFC quiral
141	(4aR,8aS)-6-[4-[(2-cloro-4-fluorofenoxi)metil]acepan-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona [epímero B]	BB96	440,18 [M+H] ⁺	A3 seguido de SFC quiral
142	(4aR,8aS)-6-[4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]acepan-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona	BB97	440,2 [M+H] ⁺	A3
143	(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonilacetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona	BB98 y BB1a	450,1 [M+H] ⁺	A3
144	(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonilacetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona	BB99 y BB1a	482,2 [M+H] ⁺	A3

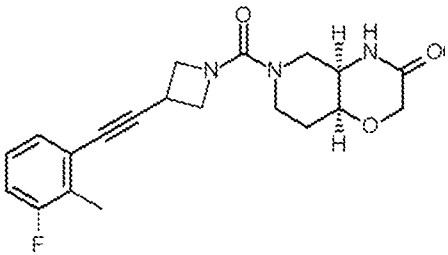
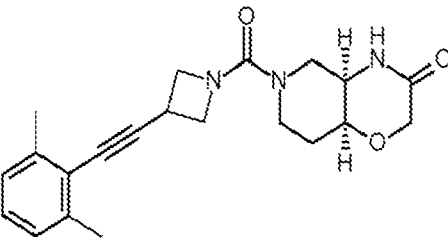
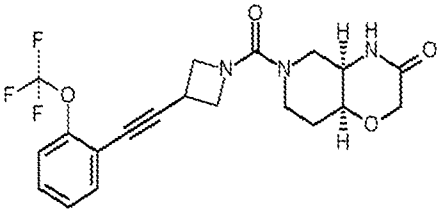
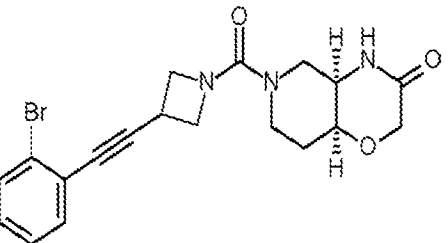
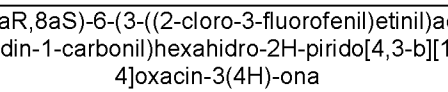
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
145	(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfinilacetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (mezcla de isómeros sulfóxido)	BB100 y BB1a	466,2 [M+H] ⁺	A3
146	(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfinilacetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (isómero sulfóxido A)	Ejemplo 145	466,2 [M+H] ⁺	SFC, Chiral-pak AD, MeOH al 40 %
147	(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfinilacetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (isómero sulfóxido B)	Ejemplo 145	466,2 [M+H] ⁺	SFC, Chiral-pak AD, MeOH al 40 %
148	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfinilmetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona	BB101 y BB1a	464,1 [M+H] ⁺	A3

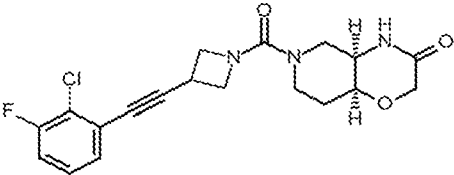
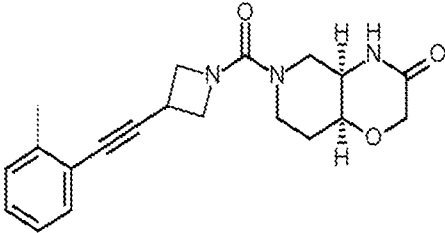
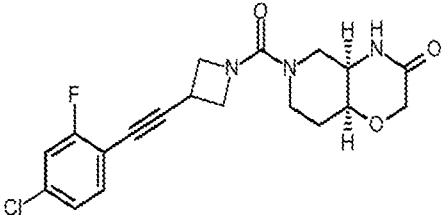
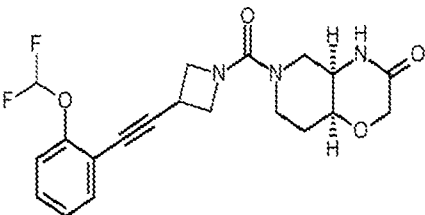
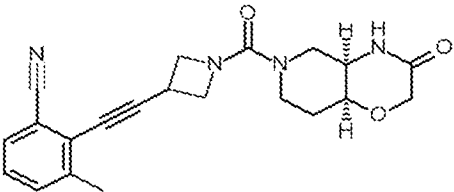
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
152	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfinilmetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB104 y BB1a	496,1 [M+H] ⁺	A3
153	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfinilmetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (mezcla de isómeros sulfóxido) 	BB105 y BB1a	480,1 [M+H] ⁺	A3
154	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfinilmetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (isómero sulfóxido A) 	Ejemplo 153	480,1 [M+H] ⁺	A3, a continuación HPLC Reprosil Chiral NR, heptano al 60 %, EtOH al 40 % + NH ₄ Ac
155	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfinilmetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (isómero sulfóxido B) 	Ejemplo 153	480,1 [M+H] ⁺	A3, a continuación HPLC Reprosil Chiral NR, heptano al 60 %, EtOH al 40 % + NH ₄ Ac

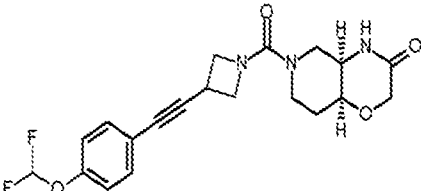
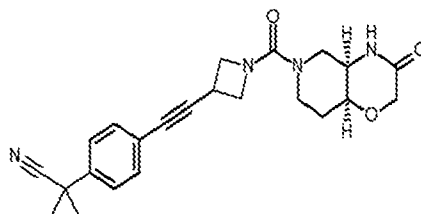
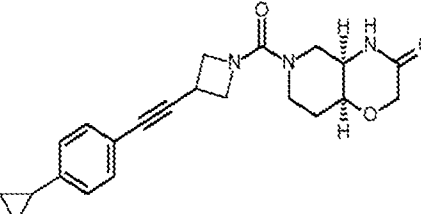
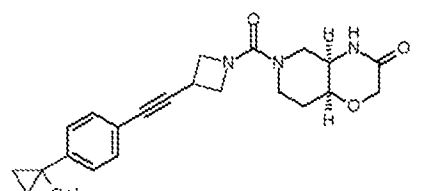
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
156	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metilsulfanil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB106 y BB1a	448,1 [M+H] ⁺	A3
157	(+)-(4aR,8aS)-6-(3-((2,6-diclorofenil)etnil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB107	408,2 [M+H] ⁺	A10
158	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB108	426,3 [M+H] ⁺	A10
159	(4aR,8aS)-6-(3-((2,6-difluorofenil)etnil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB109	376,3 [M+H] ⁺	A10

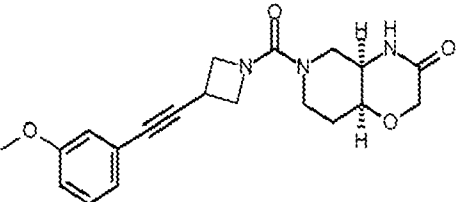
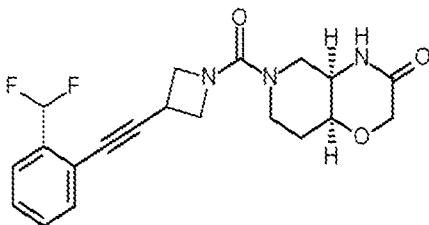
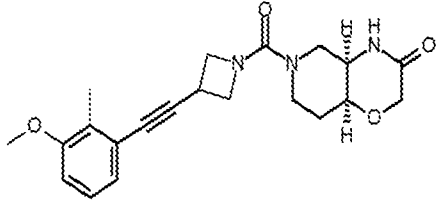
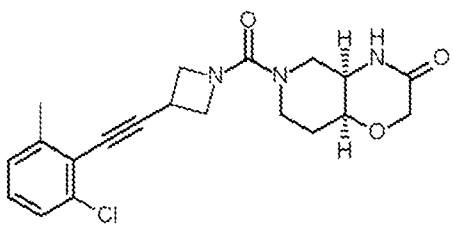
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
160	(4aR,8aS)-6-(3-((3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)etnil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB110	442,3 [M+H] ⁺	A10
161	(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-6-fluorofenil)etnil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB111	392,3 [M+H] ⁺	A10
162	(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-ciclopropilfenil)etnil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB112	414,4 [M+H] ⁺	A10
163	(4aR,8aS)-6-(3-((2-metoxifenil)etnil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB113	370,4 [M+H] ⁺	A10

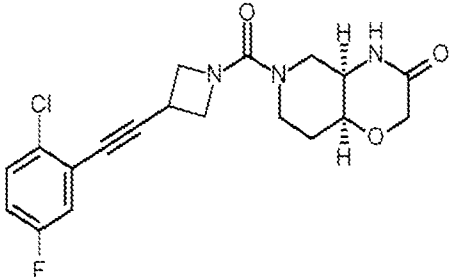
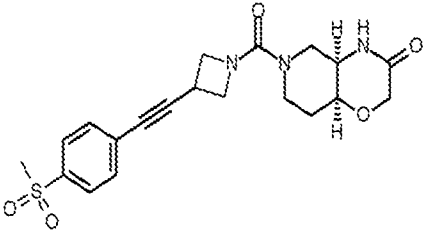
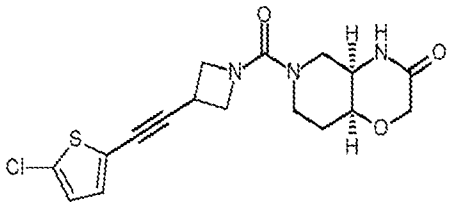
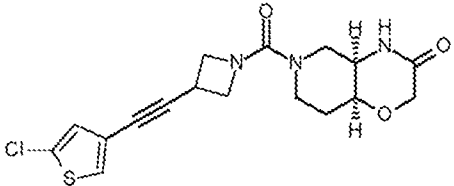
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
164	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB114	442,3 [M+H] ⁺	A10
165	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(3-clorofenil)etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB115	374,3 [M+H] ⁺	A10
166	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB116	424,3 [M+H] ⁺	A10
167	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB117	408,4 [M+H] ⁺	A10
168	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(3-fluoro-2-metilfenil)etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona	BB118	372,2 [M+H] ⁺	A10

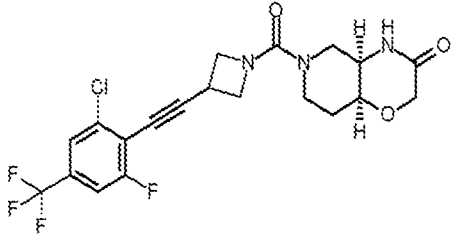
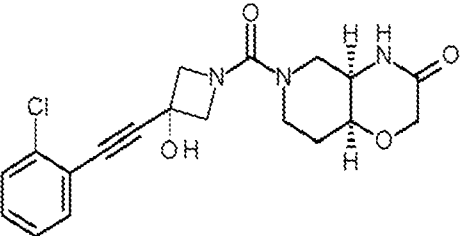
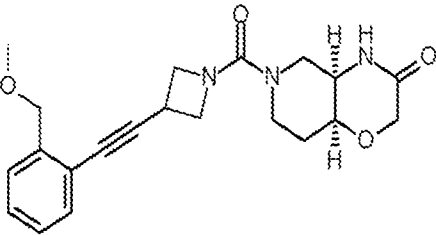
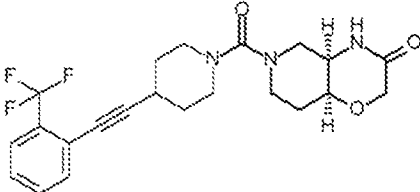
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
				
169	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2,6-dimetilfenil)etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB119	368,4 [M+H] ⁺	A10
170	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-(trifluorometoxi)fenil]etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB120	424,3 [M+H] ⁺	A10
171	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-bromofenil)etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB121	420,3 [M+H] ⁺	A10
172	(4aR,8aS)-6-[3-((2-cloro-3-fluorofenil)etnil)acetidin-1-carbonil]hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB122	392,3 [M+H] ⁺	A10

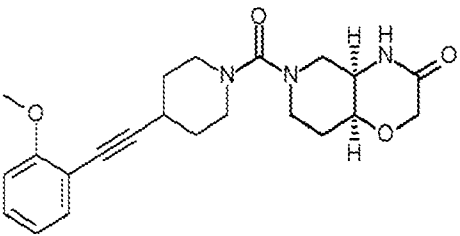
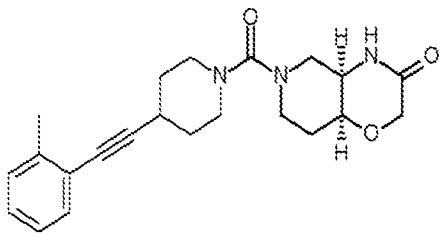
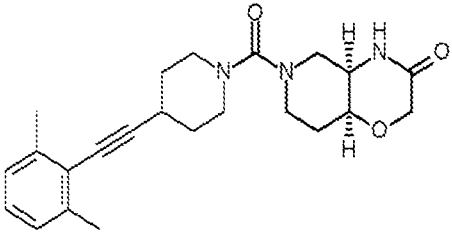
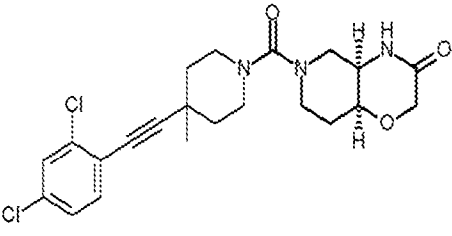
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
				
173	(4aR,8aS)-6-(3-(o-toliletil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB123	354,3 [M+H] ⁺	A10
174	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)etini]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB124	392,3 [M+H] ⁺	A10
175	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-(difluorometoxi)fenil]etini]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB125	406,3 [M+H] ⁺	A10
176	2-[2-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil]acetidin-3-il]etini]-3-clorobenzonitrilo 	BB126	399,3 [M+H] ⁺	A10

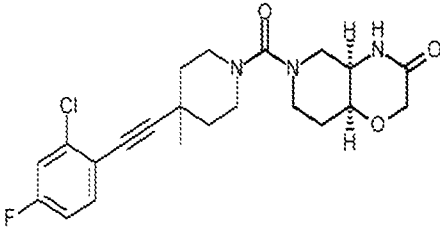
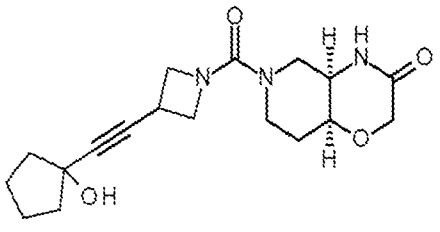
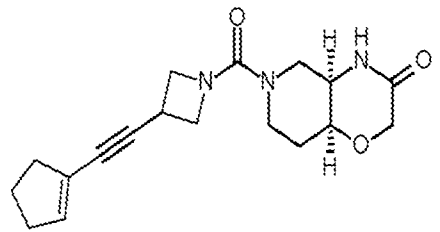
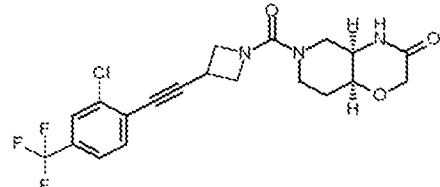
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
177	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-(difluorometoxi)fenil]etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB127	406,3 [M+H] ⁺	A10
178	1-[4-[2-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil]acetidin-3-il]etnil]fenil]ciclopropano-1-carbonitrilo 	BB128	405,4 [M+H] ⁺	A10
179	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(4-ciclopropilfenil)etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB129	380,4 [M+H] ⁺	A10
180	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-(1-hidroxiciclopropil)fenil]etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB130	396,4 [M+H] ⁺	A10

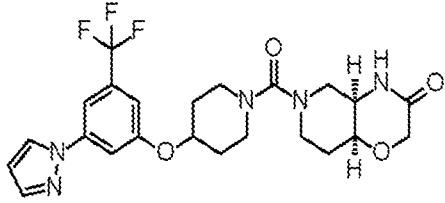
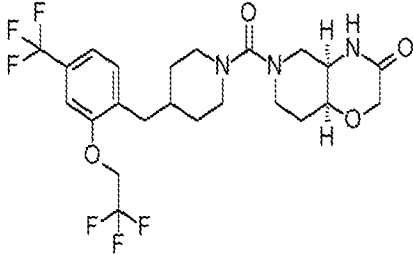
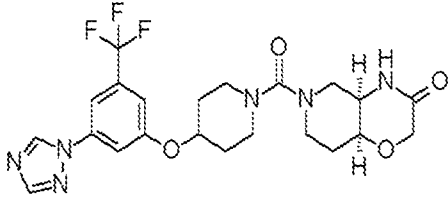
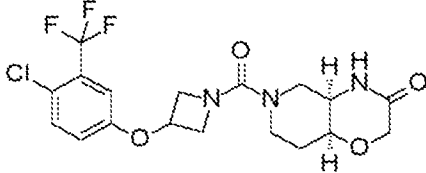
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
181	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(3-metoxifenil)etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB131	370,3 [M+H] ⁺	A10
182	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-(difluorometil)fenil]etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB132	390,3 [M+H] ⁺	A10
183	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(3-metoxi-2-metilfenil)etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB133	384,3 [M+H] ⁺	A10
184	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-cloro-6-metilfenil)etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB134	388,3 [M+H] ⁺	A10

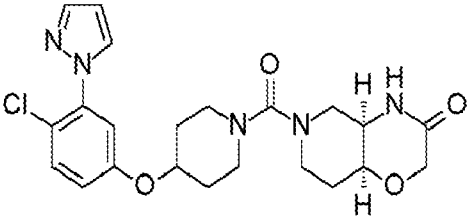
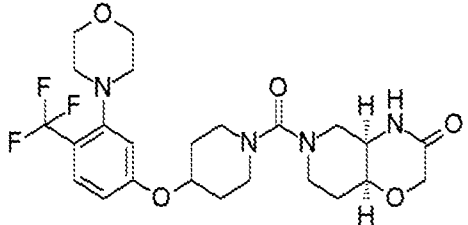
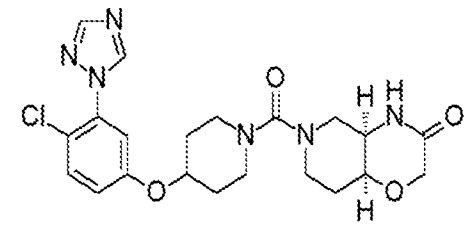
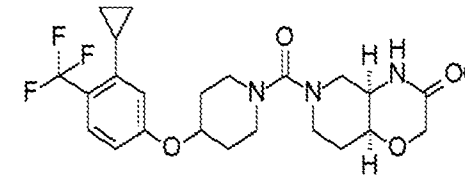
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
185	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-cloro-5-fluorofenil)etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB135	392,2 [M+H] ⁺	A10
186	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(4-metilsulfonilfenil)etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB136	418,3 [M+H] ⁺	A10
187	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(5-clorotiofen-2-il)etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB137	380,2 [M+H] ⁺	A10
188	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(5-clorotiofen-3-il)etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB138	380,2 [M+H] ⁺	A10

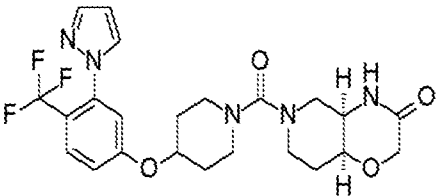
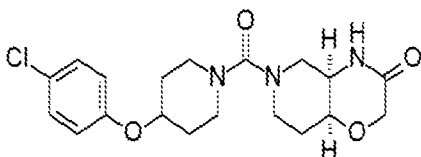
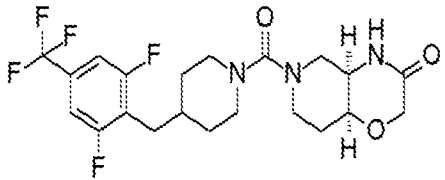
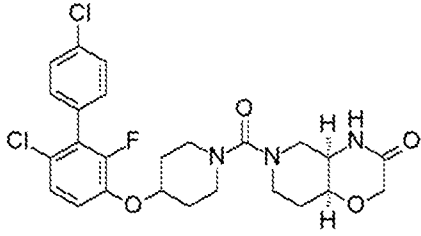
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
189	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB139	460,3 [M+H] ⁺	A10
190	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-clorofenil)etnil]-3-hidroxiacetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB140	390,3 [M+H] ⁺	A10
191	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-(metoximetil)fenil]etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB141	384,3 [M+H] ⁺	A10
192	(4aR,8aS)-6-(4-((2-(trifluorometil)fenil)etnil)piiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB143	436,4 [M+H] ⁺	A10

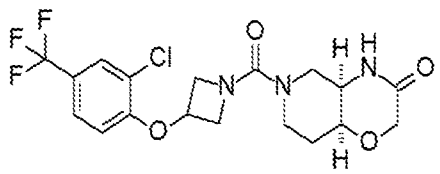
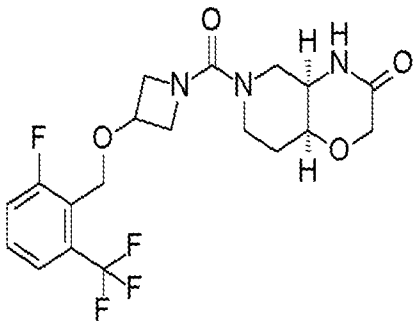
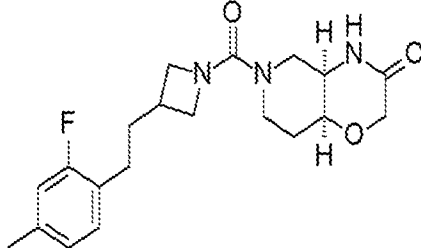
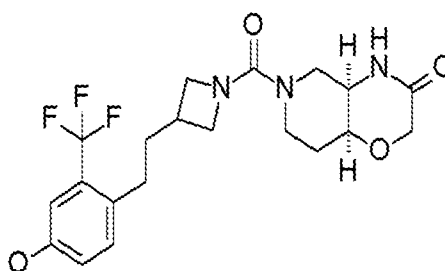
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
193	(4aR,8aS)-6-(4-((2-metoxifenil)etnil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB144	398,4 [M+H] ⁺	A10
194	(4aR,8aS)-6-(4-(o-toliletinil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB145	382,4 [M+H] ⁺	A10
195	(4aR,8aS)-6-(4-((2,6-dimetilfenil)etnil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB146	396,4 [M+H] ⁺	A10
196	(4aR,8aS)-6-(4-((2,4-diclorofenil)etnil)-4-metilpiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB147	450,3 [M+H] ⁺	A10

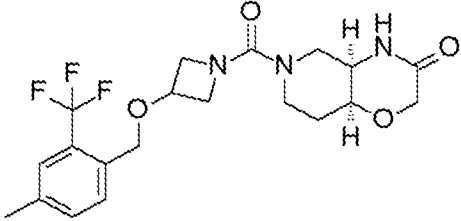
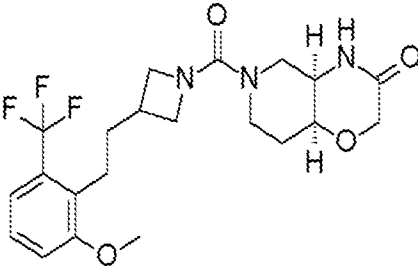
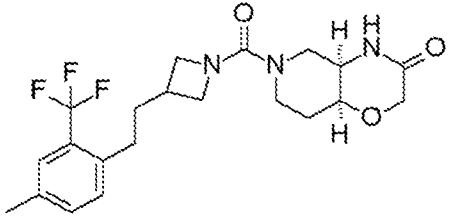
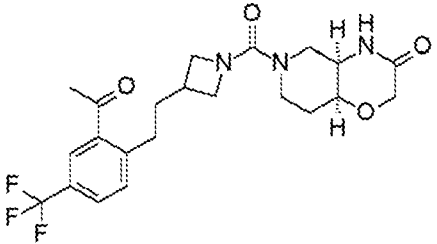
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedi miento
197	(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenil)etnil)-4-metilpiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB148	434,4 [M+H] ⁺	A10
198	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(1-hidroxiciclopentil)etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB149	330,3 [M-H ₂ O+H] ⁺	A10
199	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(ciclopenten-1-il)etnil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB149 (producto de eliminación aislado durante la síntesis del ejemplo 198)	330,3 [M+H] ⁺	A10
200	(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)etnil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB142	442,3 [M+H] ⁺	A10

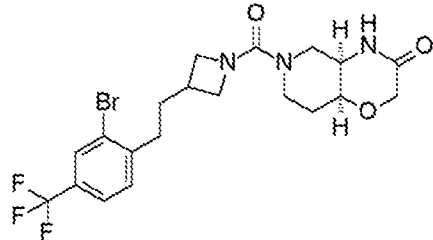
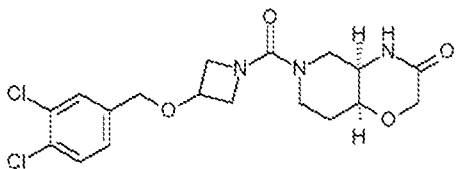
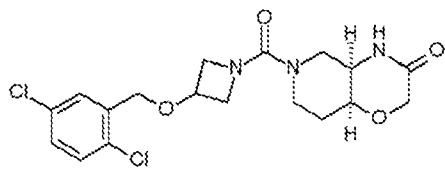
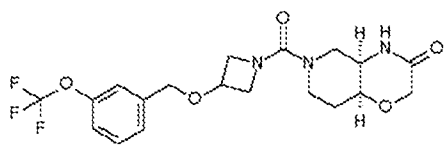
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
201	(4aR,8aS)-6-[4-[3-pirazol-1-il-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB98	494,2 [M+H] ⁺	A4
202	(4aR,8aS)-6-[4-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB99	524,2 [M+H] ⁺	A4
203	(4aR,8aS)-6-[4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB100	495,2 [M+H] ⁺	A4
204	(4aR,8aS)-6-[3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB101	434,1 [M+H] ⁺	A4

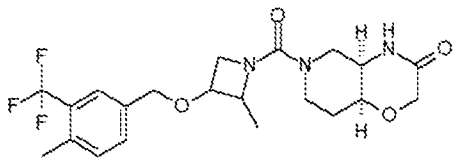
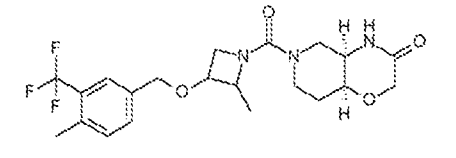
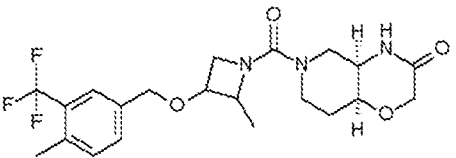
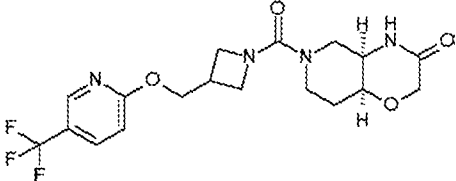
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
205	(4aR,8aS)-6-[4-(4-cloro-3-pirazol-1-il-fenoxi)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB102	460,2 [M+H] ⁺	A4
206	(4aR,8aS)-6-(4-(3-morfolino-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB7a y BB103	513,3 [M+H] ⁺	A4
207	(4aR,8aS)-6-[4-[4-cloro-3-(1,2,4-triazol-1-il)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB104	461,2 [M+H] ⁺	A4
208	(4aR,8aS)-6-[4-[3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB105	468,2 [M+H] ⁺	A4

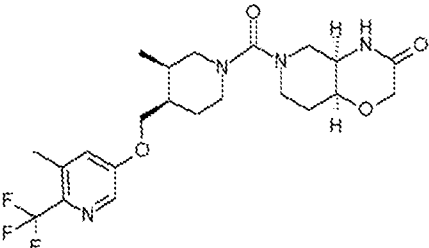
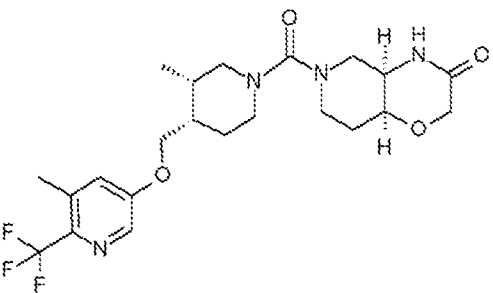
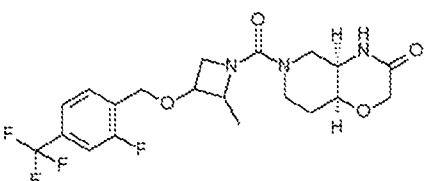
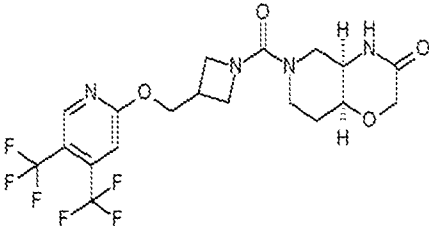
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedi miento
209	(4aR,8aS)-6-[4-[3-pirazol-1-il-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB106	494,3 [M+H] ⁺	A4
210	(4aR,8aS)-6-[4-(4-clorofenoxi)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y clorhidrato de 4-(4-clorofenoxi)piperidina (NR CAS 63843-53-8)	394,1 [M+H] ⁺	A4
211	(4aR,8aS)-6-[4-[[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB107	462,2 [M+H] ⁺	A4
212	(4aR,8aS)-6-[4-[4-cloro-3-(4-clorofenil)-2-fluorofenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB108	522,2 [M+H] ⁺	A4

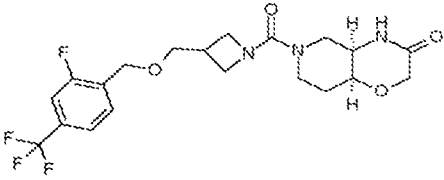
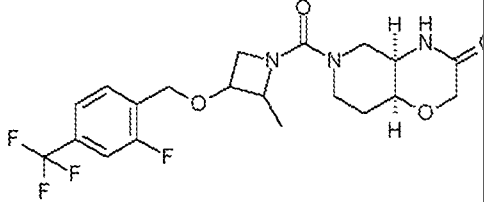
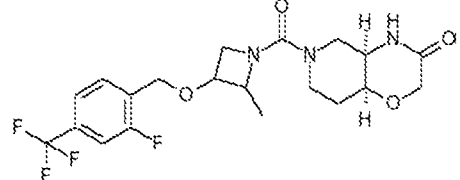
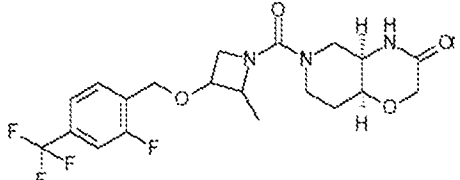
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
213	(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB109	434,1 [M+H] ⁺	A4
214	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB110	432,1 [M+H] ⁺	A4
215	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB111	376,0 [M+H] ⁺	A4
216	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB112	442,3 [M+H] ⁺	A4

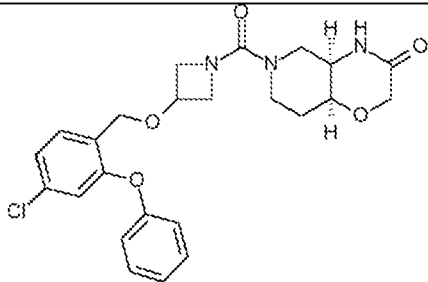
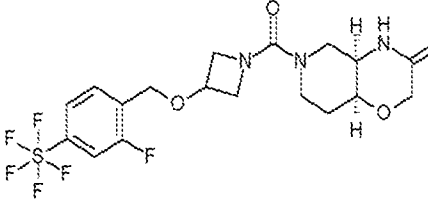
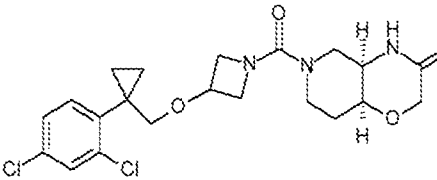
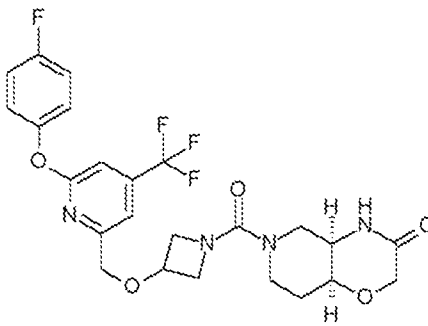
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedi miento
217	(4aR,8aS)-6-[3-[[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB113	428,3 [M+H] ⁺	A4
218	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB114	442,1 [M+H] ⁺	A4
219	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB115	426,1 [M+H] ⁺	A4
220	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-acetil-4-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB116	454,3 [M+H] ⁺	A4

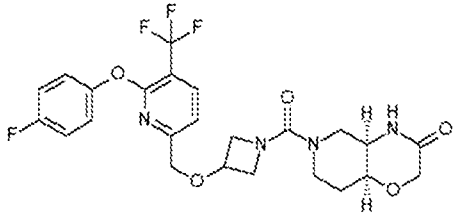
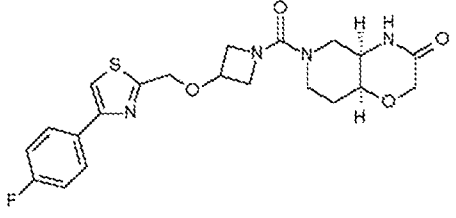
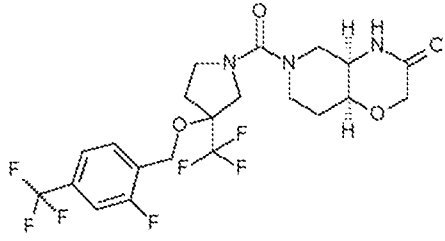
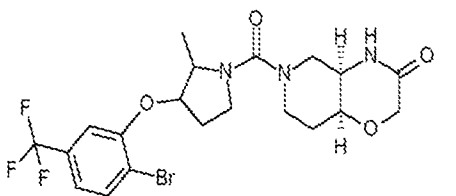
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedi miento
221	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-bromo-4-(trifluorometil)fe nil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexa hidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB117	491,0 [M+H] ⁺	A4
224	(4aR,8aS)-6-[3-[(3,4-diclorofenil)metoxi]acetid in-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4, 3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB170 y BB1a	414,1 [M+H] ⁺	A3
225	(4aR,8aS)-6-[3-[(2,5-diclorofenil)metoxi]acetid in-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4, 3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB171 y BB1a	414,1 [M+H] ⁺	A3
226	(4aR,8aS)-6-[3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metox i]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidro pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB173 y BB1a	429,4 [M+H] ⁺	A3

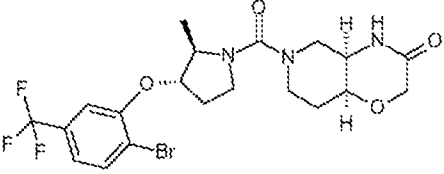
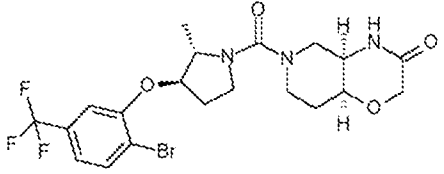
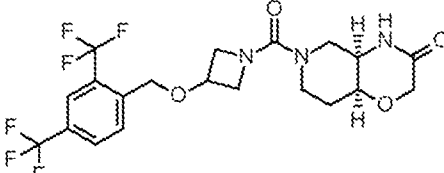
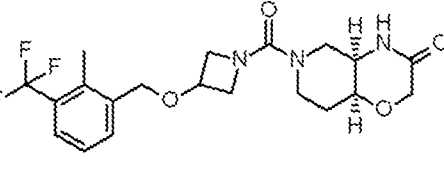
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
227	(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (fracción A, mezcla de 2 isómeros) 	BB173 y BB1a	442,2 [M+H] ⁺	A3 HPLC quiral (Reprosil Chiral NR, n-heptano al 60 %, EtOH al 40 % + NH ₄ Ac)
228	(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (fracción B, un isómero) 	BB173 y BB1a	442,2 [M+H] ⁺	A3 HPLC quiral (Reprosil Chiral NR, n-heptano al 60 %, EtOH al 40 % + NH ₄ Ac)
229	(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (fracción C, un isómero) 	BB173 y BB1a	442,2 [M+H] ⁺	A3 HPLC quiral (Reprosil Chiral NR, n-heptano al 60 %, EtOH al 40 % + NH ₄ Ac)
230	(4aR,8aS)-6-[3-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB174 y BB1a	415,2 [M+H] ⁺	A3

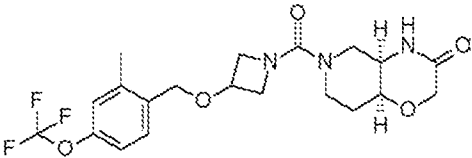
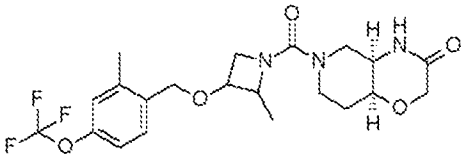
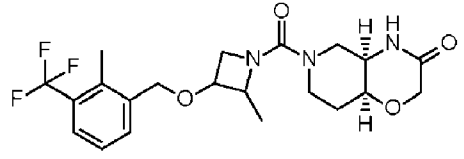
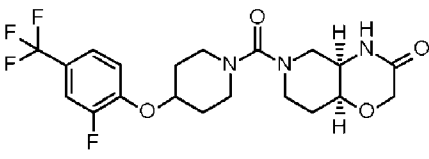
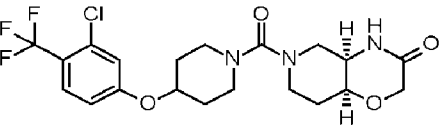
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
231	(4aR,8aS)-6-[rel-(3R,4R)-3-metil-4-[[5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]oximetil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (piperidina sust. cis, isómero A) 	BB175 y BB1a	471,2 [M+H] ⁺	A3 SFC: columna OD-H, EtOH al 20 %
232	(4aR,8aS)-6-[rel-(3S,4S)-3-metil-4-[[5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]oximetil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (piperidina sust. cis, isómero B) 	BB175 y BB1a	471,2 [M+H] ⁺	A3 SFC: columna OD-H, EtOH al 20 %
233	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-2-metil-acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (mezcla de 4 estereoisómeros) 	BB176 y BB1a	464,2 [M+H] ⁺	A3
234	(4aR,8aS)-6-[3-[[4,5-bis(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB177 y BB1a	483,2 [M+H] ⁺	A3

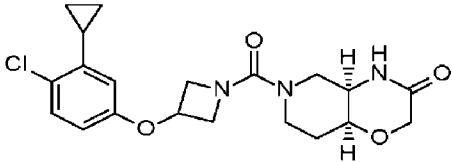
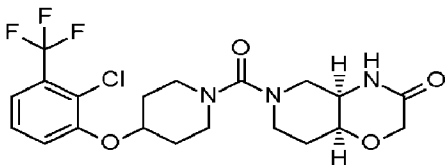
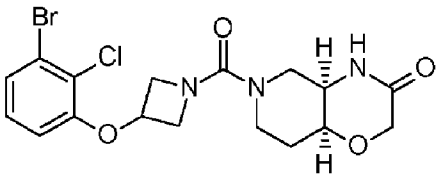
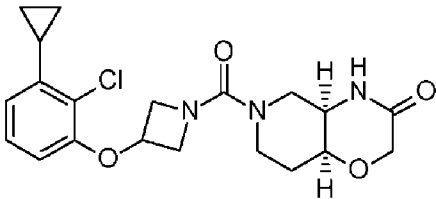
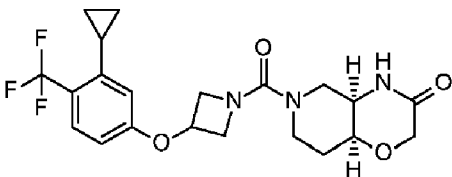
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
235	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB178 y BB1a	464,1 [M+H] ⁺	A3 HPLC: YMC-Tria rt C18, ACN al 25-45- 60- 100 % en agua
236	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-2-metil-acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (fracción A, mezcla de 2 estereoisómeros) 	Ejemplo 233	464,4 [M+H] ⁺	Reprosil Chiral NR, heptano al 70 %, EtOH al 30 % + NH ₄ Ac
237	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-2-metil-acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (fracción B, un estereoisómero) 	Ejemplo 233	464,3 [M+H] ⁺	Reprosil Chiral NR, heptano al 70 %, EtOH al 30 % + NH ₄ Ac
238	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-2-metil-acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (fracción C, un estereoisómero) 	Ejemplo 233	464,4 [M+H] ⁺	Reprosil Chiral NR, n-heptan o al 70 %, EtOH al 30 % + NH ₄ Ac
239	(4aR,8aS)-6-[3-[(4-cloro-2-fenoxi-fenil)metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona	BB179 y BB1a	472,2 [M+H] ⁺	A3

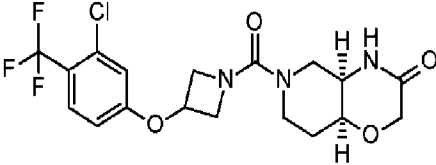
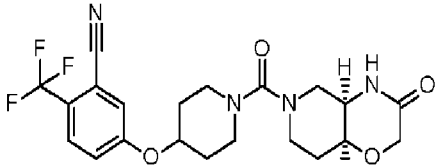
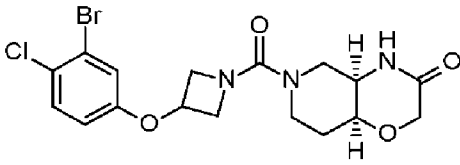
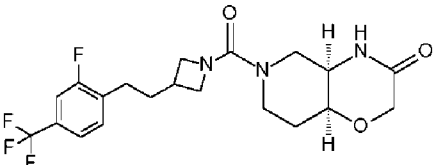
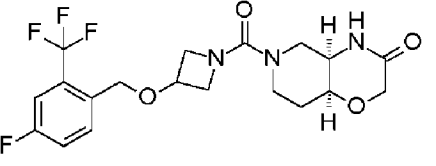
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedi miento
				
240	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(pentafluoro-lambda6-sulfanyl)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB180 y BB1a	490,1 [M+H] ⁺	A3
241	(4aR,8aS)-6-[3-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB181 y BB1a	454,3 [M+H] ⁺	A3
242	(4aR,8aS)-6-[3-[[6-(4-fluorofenoxi)-4-(trifluorometil)-2-piridil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB182 y BB1a	525,3 [M+H] ⁺	A3

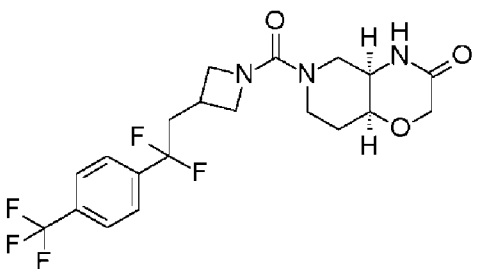
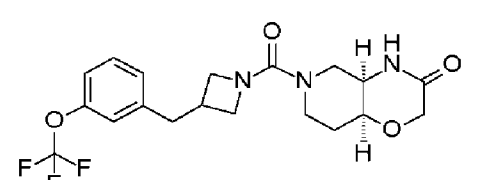
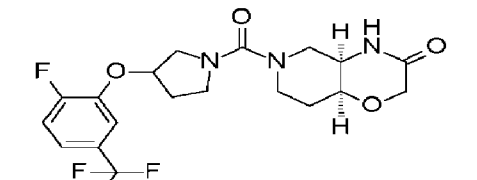
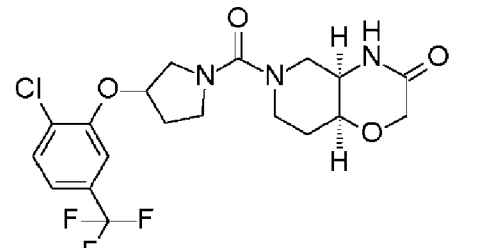
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
243	(4aR,8aS)-6-[3-[[6-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)-2-piridil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB183 y BB1a	525,3 [M+H] ⁺	A3
244	(4aR,8aS)-6-[3-[[4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB184 y BB1a	447,2 [M+H] ⁺	A3
245	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB185 y BB1a	514,2 [M+H] ⁺	A3
246	(4aR,8aS)-6-[rac-(2R,3S)-3-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (mezcla de dos estereoisómeros) 	BB186 y BB1a	508,1 [M+H] ⁺	A3

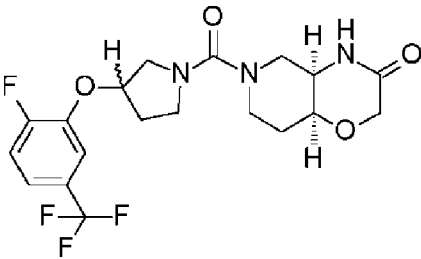
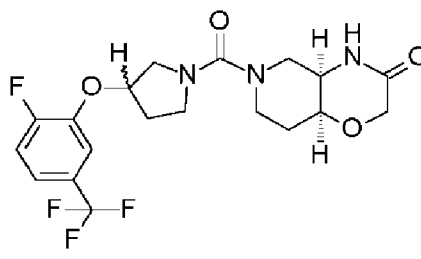
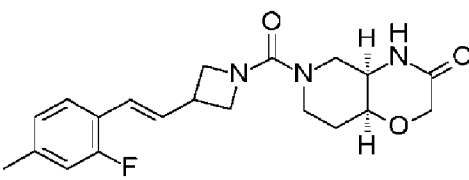
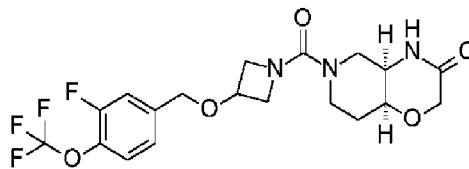
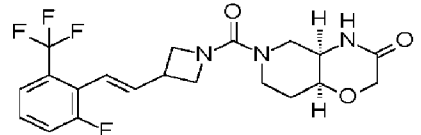
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
247	(4aR,8aS)-6-[rel-(2R,3S)-3-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (fracción A, un estereoisómero) 	Ejemplo 246	508,0 [M+H] ⁺	HPLC: Reprosil Chiral NR, n-heptan o al 60 %, EtOH al 40 % + NH ₄ Ac
248	(4aR,8aS)-6-[rel-(2S,3R)-3-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (fracción B, un estereoisómero) 	Ejemplo 246	508,0 [M+H] ⁺	HPLC: Reprosil Chiral NR, n-heptan o al 60 %, EtOH al 40 % + NH ₄ Ac
249	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB187	482,1 [M+H] ⁺	A10
250	(+)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-metil-3-(trifluorometil)benziloxy)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB7a y BB188	428,3 [M+H] ⁺	A10

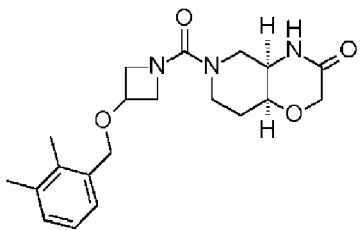
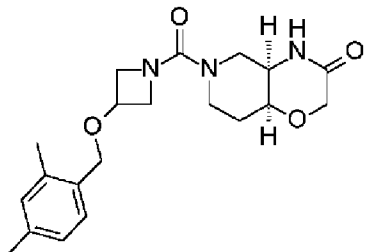
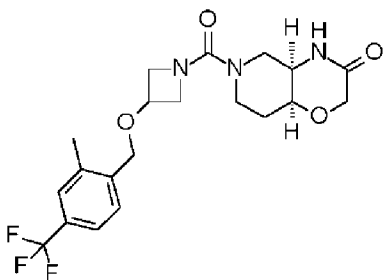
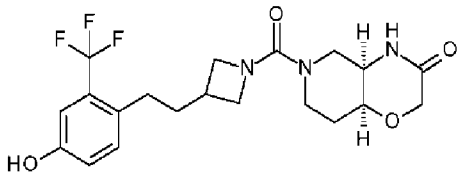
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
251	(+)-(4aR,8aS)-6-(3-((4-metil-2-(trifluorometoxi)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB7a y BB189	444,2 [M+H] ⁺	A10
252	(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB190	458,2 [M+H] ⁺	A10
253	(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB191	442,3 [M+H] ⁺	A10
254	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB192	446,3 [M+H] ⁺	A10
255	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB193	462,3 [M+H] ⁺	A10

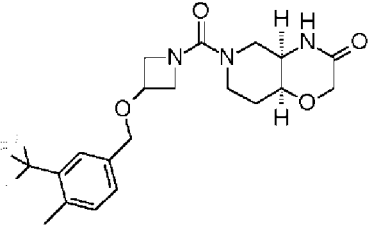
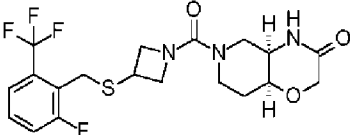
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
256	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB194	406,4 [M+H] ⁺	A10
257	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB195	462,3 [M+H] ⁺	A10
258	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-(3-bromo-2-cloro-fenoxi)acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB196	446,0 [M+H] ⁺	A10
259	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-(2-cloro-3-ciclopropil-fenoxi)acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB197	406,4 [M+H] ⁺	A10
260	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB199	440,1 [M+H] ⁺	A10

Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
261	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB200	434,1 [M+H] ⁺	A10
262	(+)-5-[[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil]-4-piperidil]oxi]-2-(trifluorometil)benzonitrilo 	BB7a y BB202	453,4 [M+H] ⁺	A10
264	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-(3-bromo-4-clorofenoxi)acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB205	444,2 [M+H] ⁺	A10
279	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB206	430,2 [M+H] ⁺	A4 ACN somo disolvent e seguido de prep-HPL C
280	(4aR,8aS)-6-[3-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB207	432,2 [M+H] ⁺	A4 ACN somo disolvent e seguido de prep-HPL C

Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
281	(4aR,8aS)-6-[3-[2,2-difluoro-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB208	448,3 [M+H] ⁺	A4 ACN somo disolvent e seguido de prep-HPL C
282	(4aR,8aS)-6-[3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y clorhidrato de 3-(3-(trifluorometoxi)encil)acetidina (NR CAS 1354963-49-7)	414,3 [M+H] ⁺	A4 ACN somo disolvent e seguido de prep-HPL C
283	(4aR,8aS)-6-[3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB209	432,2 [M+H] ⁺	A4 ACN somo disolvent e seguido de MPLC (n-heptano: EtOAc/Et OH 3/1 (de 70:30 a 10:90))
284	(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB7a y BB210	448,2 [M+H] ⁺	A4 ACN somo disolvent e seguido de MPLC (n-heptano: EtOAc/Et OH 3/1 (de 70:30 a 10:90))

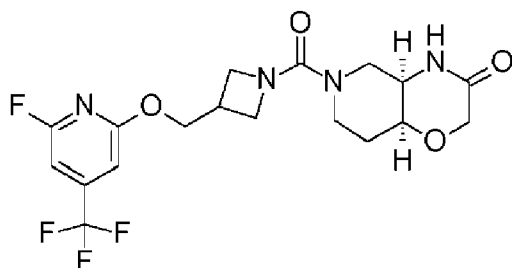
Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedi miento
285	(4aR,8aS)-6-[(3R o 3S)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	Ejemplo 283	432,2 [M+H] ⁺	B3
286	(4aR,8aS)-6-[(3S o 3R)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	Ejemplo 283	432,2 [M+H] ⁺	B3
287		BB1a y BB211	374,2 [M+H] ⁺	A3
288	(4aR,8aS)-6-(3-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benziloxy)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB7a y BB212	448,3 [M+H] ⁺	A4
289	(4aR,8aS)-6-(3-((E)-2-fluoro-6-(trifluorometil)estiril)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB1a y BB213	428,2 [M+H] ⁺	A3

Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
290	(4aR,8aS)-6-(3-((2,3-dimetilbencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB7a y BB214	374,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
291	(4aR,8aS)-6-(3-((2,4-dimetilbencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB7a y BB215	374,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
292	(4aR,8aS)-6-(3-((2-metil-4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB7a y BB216	428,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
293	(4aR,8aS)-6-(3-(4-hidroxi-2-(trifluorometil)fenetil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Ejemplo 216	427,2 [M+H] ⁺	G

Ej.	Nombre sistemático/estructura	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
294	(4aR,8aS)-6-[3-[[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB217	428,2 [M+H] ⁺	A3
295	(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-6-(trifluorometil)benzil)tio)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	BB1a y BB218	448,1 [M+H] ⁺	A3

Ejemplo 222

5 (4aR,8aS)-6-[3-[[6-fluoro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona



10 Etapa a) 3-[[6-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-(hidroximetil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (NR CAS 142253-56-3) (2,60 g, 13,9 mmol) y 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)piridina (NR CAS 39890-98-7) (3,00 g, 13,9 mmol) en THF (60 ml) se le añadió NaH (60 %, 1,11 g, 27,8 mmol) y se agitó la mezcla 3 h a 25 °C. Se vertió la solución en NH₄Cl ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas a vacío para dar 3-[[6-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo bruto (3,00 g, 59 %) como un aceite incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM (ESI): m/z = 367,1 [M+H]⁺.

Etapa b) 2-(acetidin-3-ilmetoxi)-6-cloro-4-(trifluorometil)piridina

20 Se agitó una solución de ácido trifluoroacético (6,3 ml, 81,8 mmol, 10 eq) y 3-[[6-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,00 g, 8,18 mmol) en DCM (30 ml) a 25 °C durante 4 h. Se concentró la solución a vacío para dar un residuo, que se purificó por prep-HPLC (condición HCl) para dar 2-(acetidin-3-ilmetoxi)-6-cloro-4-(trifluorometil)piridina (1,00 g, 46 %) como un sólido blanco. CL-EM (ESI): m/z = 267,0 [M+H]⁺.

25 Etapa c)
(4aR,8aS)-6-[3-[[6-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona

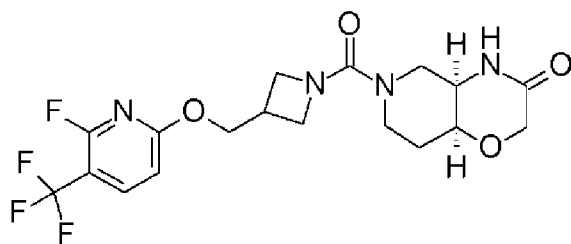
Se agitó una solución de 2-(acetidin-3-ilmetoxi)-6-cloro-4-(trifluorometil)piridina (150 mg, 0,560 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,29 ml, 1,69 mmol) y (4*aR*,8*aS*)-3-oxohexahidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxacin-6(5*H*)-carboxilato de 4-nitrofenilo (BB7a) (199 mg, 0,620 mmol) en ACN (5 ml) a 25 °C durante 16 h. Se concentró la solución a vacío para dar un residuo, que se purificó por prep-HPLC (condiciones TFA) para dar (4*aR*,8*aS*)-6-[3-[[6-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4*a*,5,7,8,8*a*-hexahidropirido[4,3-*b*][1,4]oxacin-3-ona (100 mg, 40 %) como un aceite incoloro. CL-EM (ESI): *m/z* = 449,2 [M+H]⁺.

Etapa d)
(4*aR*,8*aS*)-6-[3-[[6-fluoro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4*a*,5,7,8,8*a*-hexahidropirido[4,3-*b*][1,4]oxacin-3-ona

Se agitó una solución de (4*aR*,8*aS*)-6-[3-[[6-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4*a*,5,7,8,8*a*-hexahidropirido[4,3-*b*][1,4]oxacin-3-ona (75 mg, 0,17 mmol) y fluoruro de cesio (101 mg, 0,670 mmol) en DMSO (3 ml) a 80 °C durante 16 h. Se filtró la solución y se purificó por prep-HPLC (condiciones TFA) para dar (4*aR*,8*aS*)-6-[3-[[6-fluoro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4*a*,5,7,8,8*a*-hexahidropirido[4,3-*b*][1,4]oxacin-3-ona (22 mg, 28 %) como un sólido blanco. CL-EM (ESI): *m/z* = 433,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 223

(4*aR*,8*aS*)-6-[3-[[6-fluoro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4*a*,5,7,8,8*a*-hexahidropirido[4,3-*b*][1,4]oxacin-3-ona



Etapa a) 3-[[6-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 3-(hidroximetil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (NR CAS 142253-56-3) (1,56 g, 8,33 mmol) en THF (50 ml) se le añadió NaH (60 %, 741 mg, 18,5 mmol) seguido de 2,6-dicloro-3-(trifluorometil)piridina (NR CAS 55304-75-1) (2,00 g, 9,26 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 3 h. Se vertió la solución en NH₄Cl ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas a vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo:EtOAc = 5:1) para dar 3-[[6-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,10 g, 32 %) como un aceite incoloro. CL-EM (ESI): *m/z* = 311,0 [M-56+H]⁺.

Etapa b) 6-(acetidin-3-ilmetoxi)-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina

Se agitó una solución de ácido trifluoroacético (0,37 ml, 4,8 mmol) y 3-[[6-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,1 g, 3,0 mmol) en DCM (30 ml) a 25 °C durante 4 h. Se concentró la solución a vacío para dar un residuo, que se purificó por prep-HPLC (condición HCl) para dar 6-(acetidin-3-ilmetoxi)-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (600 mg, 75 %) como un sólido blanco. CL-EM (ESI): *m/z* = 267,0 [M+H]⁺.

Etapa c)
(4*aR*,8*aS*)-6-[3-[[6-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4*a*,5,7,8,8*a*-hexahidropirido[4,3-*b*][1,4]oxacin-3-ona

A una solución de 6-(acetidin-3-ilmetoxi)-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (100 mg, 0,380 mmol) y (4*aR*,8*aS*)-3-oxohexahidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxacin-6(5*H*)-carboxilato de 4-nitrofenilo (BB7a) (120 mg, 0,380 mmol) en ACN (5 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol) con agitación a 25 °C. Se agitó la solución a 25 °C durante 16 h. Se concentró la solución a vacío para dar un residuo, que se purificó por prep-HPLC (condiciones TFA) para dar (4*aR*,8*aS*)-6-[3-[[6-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4*a*,5,7,8,8*a*-hexahidropirido[4,3-*b*][1,4]oxacin-3-ona (76 mg, 45 %) como un sólido blanco. CL-EM (ESI): *m/z* = 449,1 [M+H]⁺.

Etapa d)
(4aR,8aS)-6-[3-[[6-fluoro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona

5 Se agitó una solución de (4aR,8aS)-6-[3-[[6-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (70 mg, 0,16 mmol) y fluoruro de cesio (95 mg, 0,62 mmol) en DMSO (3 ml) a 60 °C durante 24 h. Se filtró la solución y a continuación se purificó por prep-HPLC (condiciones TFA) para dar
10 (4aR,8aS)-6-[3-[[6-fluoro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (38 mg, 49 %) como un sólido blanco. CL-EM (ESI): m/z = 433,3 [M+H]⁺.

Síntesis de componentes básicos

BB1a y BB1b

15 **(+)-cis-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona** y
(-)-cis-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona

20 Se separaron los enantiómeros de diclorhidrato de rac-(4aR,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona (BB1, 500 mg, 2,18 mmol, ChemBridge Corporation) por HPLC quiral preparativa (columna Reprosil Chiral NR) usando una mezcla isocrática de EtOH (que contenía un 0,05 % de NH₄OAc):n-heptano (30:70).

25 Primer enantiómero en elución: (+)-cis-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (BB1a). Sólido amarillo (0,150 g; 44,0 %). EM (ESI): m/z = 157,1 [M+H]⁺.

Segundo enantiómero en elución: (-)-cis-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona. (BB1b). Sólido amarillo (0,152 g; 44,6 %). EM (ESI): m/z = 157,1 [M+H]⁺.

BB2

30 **4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de (4-nitrofenilo)**

A una solución de 4-(4-(trifluorometil)bencil)piperidina (100 mg, 411 μmol, NR CAS 192990-03-7) en DCM (1 ml), se le añadió TEA (83,2 mg, 115 μl, 822 μmol). Al enfriar hasta 0 °C, se añadió carbonocloridato de 4-nitrofenilo (91,1 mg, 452 μmol, NR CAS 7693-46-1), se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta TA y se agitó durante 18 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y posteriormente se lavó con H₂O y solución de NaHCO₃ acuosa sat. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (sílice 10 g, eluyendo con EtOAc/heptano 0-50 %), para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. (0,165 g; 98,3 %). EM (ESI): m/z = 409,3 [M+H]⁺.

BB3

45 **rac-(4aR,8aS)-6-(piperacin-1-carbonil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona**

A una mezcla de rac-4-((4aR,8aS)-3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 271 μmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (155 mg, 105 μl, 1,36 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 15 h en una atmósfera de argón. Se lavó la mezcla de reacción con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Se concentró la capa H₂O a vacío para dar un sólido blanco que se trituró con DCM durante 30 min antes de que se filtrara. Se concentró el filtrado para dar una goma amarillo claro (70 mg, 96,1 %). EM (ESI): m/z = 269,3 [M+H]⁺.

55 Etapa a) *rac-4-((4aR,8aS)-3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil)piperacin-1-carboxilato de terc-butilo*

A una mezcla de trifosgeno (1,29 g, 4,36 mmol) y Na₂CO₃ (1,98 g, 18,7 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,16 g, 6,23 mmol, NR CAS 57260-71-6) en THF (90 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min a 0 °C, a continuación se dejó que se calentara hasta TA y se continuó la agitación a TA durante 5 h. Se separó por filtración la suspensión y se concentró el filtrado a vacío. Se disolvió el residuo en THF (40 ml) y se añadió gota a gota a una suspensión agitada de clorhidrato de rac-(4aR,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona (1200 mg, 6,23 mmol, Chembridge Corporation) y DIPEA (4,83 g, 6,53 ml, 37,4 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C. Después de 30 min a 0 °C, se dejó que se calentara la mezcla de reacción hasta TA, y se agitó a TA durante 15 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío. Se diluyó el residuo con DCM y se lavó con agua, solución de NaHCO₃ ac. y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido blanco (1,13 g, 58,6 %). EM (ESI): m/z = 313,3 [M+H]⁺.

BB4**4-(fenoximetil)piperidin-1-carboxilato de (4-nitrofenilo)**

- 5 Se preparó el compuesto de forma análoga a BB2 usando 4-(fenoximetil)piperidina (CAS N63614-86-8) para dar el compuesto del título como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

BB5**10 2-(4-piperidilmetil)-5-(trifluorometil)piridina; sal clorhidrato**

- Se disolvió 4-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (320 mg, 0,930 mmol) en HCl 4 M en EtOAc (10,0 ml, 40 mmol) y se agitó la solución a 20 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo claro (0,259, 94,8 %). EM (ESI): m/z = 245,0 [M-HCl+H]⁺.

Etapa a) 4-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- Se desgasificó 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (500,0 mg, 2,21 mmol, NR CAS 1000773-62-5) antes de que se añadiera solución de 9-BBN 0,5 M en THF (4,87 ml, 2,43 mmol, NR CAS 280-64-8). Se sometió a reflujo la solución resultante durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, se añadió la solución a una solución de 4-metilenpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (480,1 mg, 2,43 mmol, NR CAS 159635-49-1), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) (161,89 mg, 0,220 mmol, NR CAS 72287-26-4) y K₂CO₃ (611,56 mg, 4,42 mmol) en DMF (5 ml) y agua (0,5 ml). Se calentó la mezcla resultante a 80 °C durante 4 h. Se enfrió la mezcla hasta TA y se vertió en agua, se ajustó el pH hasta 11 con NaOH acuoso al 10 % y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar un aceite bruto, que se purificó por cromatografía en columna (adsorbente de sílice; gradiente de PE:EtOAc 10:1 a continuación 5:1) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo claro (320 mg, 0,930 mmol, 42 %). EM (ESI): m/z = 289,0 [M-C₄H₉+H]⁺.

BB6**rac-(4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona**

- 35 Se disolvió rac-(4aS,8aS)-3-oxohexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacina-6(5H)-carboxilato de bencilo (125 mg, 431 μmol) en MeOH (5 ml). Se desgasificó la solución de reacción a vacío y se rellenó con argón. Se añadió Pd-C (20 mg, 188 μmol) en una atmósfera de argón. Se evacuó el argón de la mezcla de reacción y se rellenó con hidrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 15 h en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción a través de un filtro de jeringa y se concentró a vacío para dar el producto deseado como un sólido blanco (62 mg, 92,2 %). EM (ESI): m/z = 157,098 [M+H]⁺.

Etapa a) rac-(3S,4S)-3-(2-cloroacetamido)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo

- 45 A una suspensión agitada de rac-(3S,4S)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (317 mg, 1,27 mmol, sintetizado de acuerdo con la patente US 2011/59118 A1) y acetato de sodio (208 mg, 2,53 mmol, NR CAS 127-09-3) en una mezcla de acetona (4 ml)/H₂O (0,5 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de cloroacetilo (150 mg, 107 μl, 1,33 mmol, NR CAS 79-04-9) en acetona (3 ml) entre 0-5 °C. Después de la adición se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h y posteriormente se evaporó hasta sequedad dando una goma amarilla. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido amarillo (385 mg, 93 %). EM (ESI): m/z = 325,2 [M-H]⁺.

Etapa b) rac-(4aS,8aS)-3-oxohexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-6(5H)-carboxilato de bencilo

- 55 A una solución agitada de rac-(3S,4S)-3-(2-cloroacetamido)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (385 mg, 1,18 mmol) en THF seco (4 ml) se le añadió NaH (67,9 mg, 1,7 mmol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla alcanzara la TA y a continuación se agitó durante 90 min en una atmósfera de argón. Se añadió H₂O (5 ml) y se continuó la agitación durante 10 min a TA. Se retiró el THF a vacío de la mezcla de reacción. Se trató el residuo con DCM y se lavó la fase orgánica con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y a continuación se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (columna de fase inversa de 12 g, gradiente de ACN al 0-100 % (FA al 0,1 %) en agua (FA al 0,1 %) para dar el producto deseado como un sólido blanco (133 mg, 38,9 %). EM (ESI): m/z = 291,3 [M+H]⁺.

BB7a y BB7b

- 65 **(4aR,8aS)-3-oxohexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-6(5H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (BB7a) y (4aS,8aR)-3-oxohexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-6(5H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (BB7b)**

A una suspensión de rac-(4aR,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; sal diclorhidrato (4,5 g, 19,6 mmol, BB1) en DCM seco (125 ml) a 0 °C se le añadió DIPEA (6,35 g, 8,58 ml, 49,1 mmol) seguido de carbonocloridato de 4-nitrofenilo (4,35 g, 21,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 10 min y a TA durante 2 h. Se diluyó la reacción bruta con DCM y se transfirió a un embudo de separación para su extracción con solución de Na₂CO₃ ac. sat. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 6,62 g de un producto racémico bruto (BB7) como un sólido amarillo. Se sometió el material bruto directamente a separación por SFC quiral para proporcionar el enantiómero BB7b (2,72 g, segundo enantiómero en elución) como un sólido amarillo y el enantiómero BB7a (3,25 g, primer enantiómero en elución) como un sólido beis claro pero contaminado con BB7b. Se llevó a cabo otra separación quiral por SFC para proporcionar 2,71 g de BB7a. EM (ESI): m/z = 322,2 [M+H]⁺ para ambos enantiómeros.

BB8

5-*terc*-butil-2-(4-piperidilmetil)oxazol; sal clorhidrato

Se agitó una solución de 4-[(5-*terc*-butiloxazol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (167 mg, 518 µmol) en HCl 2 M en éter dietílico (2,59 ml, 5,18 mmol) a TA durante 5 h antes de que se añadieran otros 1,29 ml (2,59 mmol) de HCl 2 M en éter dietílico. Se agitó la suspensión blanca a TA durante la noche. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo, a continuación se filtró y se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto deseado como un sólido incoloro (0,126 g, 94,0 %). EM (ESI): m/z = 223,2 [M+H]⁺.

Etapas a) Bromuro de (5-*terc*-butiloxazol-2-il)metil-trifenil-fosfonio

A una solución de 2-(bromometil)-5-(*terc*-butil)oxazol (600 mg, 2,75 mmol, NR CAS 1334492-54-4) en éter dietílico (5 ml) se le añadió trifenilfosfina (722 mg, 2,75 mmol, NR CAS 603-35-0) y se agitó la mezcla a TA durante 64 h. Se enfrió la suspensión en un baño de hielo y a continuación se filtró. Se lavó la torta de filtro con un pequeño volumen de éter dietílico frío para dar el compuesto deseado como un sólido amarillo claro (0,864 g, 65,4 %). EM (ESI): m/z = 400,2 [M-Br+H]⁺.

Etapas b) 4-[(5-*terc*-butiloxazol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una suspensión helada de bromuro de (5-*terc*-butiloxazol-2-il)metil-trifenil-fosfonio (355 mg, 739 µmol) en THF (7 ml) se le añadió solución de *terc*-butilato de potasio 1 M en THF (738 µl, 738 µmol) y se agitó la reacción a esta temperatura durante 15 min. A continuación, se añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (162 mg, 813 µmol, NR CAS 79099-07-3) a la solución naranja turbia y se continuó la agitación a 0 °C durante otros 15 min, a continuación a TA durante 42 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución de NH₄Cl acuosa semisaturada y EtOAc y se separaron las capas. Se extrajo dos veces la capa acuosa con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtró, se trató con gel de sílice y se evaporó. Se purificó el compuesto por cromatografía en gel de sílice en una columna de 12 g usando un sistema de MPLC eluyendo con un gradiente de *n*-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido incoloro (0,180 mg; 76,0 %). EM (ESI): m/z = 321,3 [M+H]⁺.

Etapas c) 4-[(5-*terc*-butiloxazol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-[(5-*terc*-butiloxazol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 562 µmol) en MeOH (1 ml) y EtOAc (1 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (17,9 mg, 16,9 µmol) y se agitó la suspensión en una atmósfera de hidrógeno a 1,3 bar durante 2 h. Se filtró la suspensión sobre un microfiltro y se evaporó el filtrado para obtener el compuesto deseado como un aceite incoloro (0,167 g; 92,2 %). EM (ESI): m/z = 323,3 [M+H]⁺.

BB12

4-[(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)metil]-4-metil-piperidina; sal clorhidrato

A una solución de 4-[(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)metil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (186 mg, 0,520 mmol) en EtOAc (1,5 ml) se le añadió HCl en EtOAc (4 M, 1,5 ml) a 0 °C. Se agitó la solución a 15 °C durante 3 h. Se concentró la solución a vacío, a continuación se secó por liofilización para dar el producto deseado como un sólido blanco (64,0 mg, 0,220 mmol, rendimiento de un 40,3 %). EM (ESI): m/z = 258 [M+H]⁺.

Etapas a) 4-metil-4-(metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(hidroximetil)-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,14 mmol, NR CAS: 614730-97-1) en DCM (5 ml) se le añadió NEt₃ (0,45 ml, 3,22 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,23 ml, 3,0 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 h. Se lavó la mezcla dos veces con agua (3 ml cada una) a 0 °C, y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró la capa orgánica a vacío para proporcionar el compuesto deseado

como un aceite incoloro (766 mg, 2,46 mmol, 98,5 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): m/z = 256 [M-56+H]⁺.

Etapa b) 4-[(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)metil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-metil-4-(metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (450 mg, 1,46 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (620 mg, 1,9 mmol) y 2-cloro-4-fluorofenol (0,14 ml, 1,46 mmol) a 15 °C. Se calentó la mezcla hasta 90 °C y se agitó durante 16 h. Se diluyó la solución de reacción por EtOAc (10 ml), se lavó dos veces con salmuera (10 ml cada una), y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró la capa orgánica a vacío para dar el producto bruto (0,7 g) como un aceite amarillo claro. Se purificó el producto bruto por prep-HPLC y se secó por liofilización para dar el compuesto deseado como un sólido incoloro (186 mg, 0,520 mmol, rendimiento de un 35,5 %). EM (ESI): m/z = 302 [M-56+H]⁺.

BB15

4-[(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)metil]-4-fluoro-piperidina; sal clorhidrato

A una solución de 4-[(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)metil]-4-fluoro-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (220 mg, 0,610 mmol) en EtOAc (2 ml) se le añadió HCl/EtOAc (0,4 ml, 3,6 mmol) a 0 °C. Se agitó la solución a 15 °C durante 2,5 h. Se concentró la solución a vacío, a continuación se secó por liofilización para dar el producto deseado como un sólido blanco (136,7 mg, 75,4 %).

Etapa a) 4-fluoro-4-(metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,14 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió NEt₃ (0,45 ml, 3,22 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,23 ml, 3 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 h. Se lavó la mezcla dos veces con H₂O (3 ml cada una) a 0 °C, y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró la capa orgánica para proporcionar el compuesto como un aceite incoloro (766 mg, 98,5 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): m/z = 256 [M-56+H]⁺.

Etapa b) 4-[(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)metil]-4-fluoro-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-fluoro-4-(metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (383 mg, 1,23 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (601 mg, 1,85 mmol), 2-cloro-4-fluorofenol (0,13 ml, 1,35 mmol) y 2-cloro-4-fluorofenol (0,13 ml, 1,35 mmol) a 15 °C. Se calentó la mezcla hasta 85 °C y se agitó durante 16 h. Se extrajo la mezcla tres veces con EtOAc (5 ml cada una) a 15 °C, se lavaron las capas orgánicas combinadas tres veces con salmuera (5 ml cada una), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa y se secó por liofilización para dar el compuesto deseado como un aceite amarillo claro (275 mg, 0,760 mmol, 61,5 %). EM (ESI): m/z = 306 [M-56+H]⁺.

BB16

rac-(4aR,8aS)-6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona

A una suspensión de rac-(4aR,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; sal diclorhidrato (450 mg, 1,96 mmol, BB1) en DMF seca (9 ml) enfriada hasta 0 °C en una atmósfera inerte se le añadió DIPEA (787 mg, 1,06 ml, 6,09 mmol) y carbonocloridato de 4-nitrofenilo (475 mg, 2,36 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min. Se añadieron piperidin-4-ilmetanol (271 mg, 2,36 mmol, NR CAS 6457-49-4) y DIPEA (381 mg, 515 µl, 2,95 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 14 h. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío y se purificó el residuo bruto por cromatografía ultrarrápida con una columna de SiO₂ de 24 g usando una mezcla de eluyentes de DCM y MeOH (del 5 % al 25 %). Se sometió el producto bruto para purificación por SFC para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo claro (338 mg). EM (ESI): m/z = 298,3 [M+H]⁺.

BB17

4,4-difluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidina; sal diclorhidrato

A una solución de 4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (453 mg, 1,07 mmol) en dioxano (2,5 ml) se le añadió HCl (solución 4,0 M en dioxano) (2,67 ml, 10,7 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 h. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (286 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): m/z = 219,3 [M+H]⁺.

Etapa a) 4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g, 1,8 mmol, NR CAS: 158407-04-6) en

DMF seca (4 ml) se le añadió 4,4-difluoropiperidina; sal diclorhidrato (425 mg, 2,7 mmol) y Cs₂CO₃ (1,17 g, 3,59 mmol). A continuación se agitó la mezcla de reacción a 80 °C bajo radiación de microondas durante 60 min. Se retiraron los compuestos insolubles por filtración, a continuación se concentró el filtrado a vacío, y se suspendió el residuo bruto obtenido en DCM y se filtró a través de una almohadilla de Celite para dar un aceite amarillo bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de SiO₂, usando una mezcla de eluyentes de n-heptano y EtOAc (del 10 % al 60 %) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (453 mg). Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): m/z = 319,3 [M+H]⁺.

BB19**N-(acetidin-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina; sal bis(trifluoroacetato)**

A una solución de 3-(((2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 2,42 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (5,53 g, 3,74 ml, 48,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (1,29 g). EM (ESI): m/z = 313,5 [M+H]⁺.

Etap a) 3-(((2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A un matraz seco con membrana de goma se le añadió en nitrógeno 3-(aminometil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,852 g, 4,57 mmol), trietilamina (1,39 g, 1,91 ml, 13,7 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (1,11 g, 780 µl, 4,57 mmol) y DCM seco (28 ml). Se añadió tetracloruro de titanio 1 M en DCM (2,29 ml, 2,29 mmol) por medio de una jeringa al matraz enfriado (exotérmica). Se agitó la reacción durante la noche a TA, a continuación se desactivó con cuidado con una solución de NaCNBH₃ (862 mg, 13,7 mmol) en MeOH (8,79 g, 11,1 ml, 274 mmol) y se agitó durante la noche. Se basificó la reacción con solución de NaHCO₃ sat. Se separó por filtración el material insoluble obtenido sobre Celite. Extracción del filtrado con DCM, se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, EtOAc del 0 % al 50 % en n-heptano para proporcionar 3-(((2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

BB26**3-cloro-4-(4-piperidilmetoxi)benzonitrilo; sal clorhidrato**

A una solución de 4-[(2-cloro-4-ciano-fenoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,860 mmol) en EtOAc (3 ml) se le añadió HCl en EtOAc (4 M, 2,0 ml) a 0 °C. Se agitó la solución a 15 °C durante 3 h. Se concentró la solución a vacío, a continuación se secó por liofilización para dar el producto deseado como un sólido blanco (238 mg, 0,830 mmol, rendimiento de un 96 %). EM (ESI): m/z = 251 [M+H]⁺.

Etap a) 4-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de N-Boc-4-piperidinmetanol (10,0 g, 46,5 mmol, 1 eq) en DCM (200 ml) se le añadió NEt₃ (7,04 g, 69,7 mmol), a continuación se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,95 ml, 51,1 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. Se vertió la mezcla en agua helada, se extrajo la fase acuosa dos veces con DCM (50 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), y se concentró a vacío. Se usó directamente el residuo sin ninguna purificación. EM (ESI): m/z = 238,1 [M+H]⁺.

Etap b) 4-[(2-cloro-4-ciano-fenoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 2,39 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (855 mg, 2,62 mmol) y 3-cloro-4-hidroxibenzonitrilo (0,25 ml, 2,39 mmol) a 15 °C. Se calentó la mezcla hasta 85 °C y se agitó durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (8 ml) a 15 °C, se lavó tres veces con salmuera (8 ml cada una), se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se purificó el residuo incoloro (0,75 g) por prep-HPLC y se secó por liofilización para dar el producto deseado como un sólido blanco (531 mg, 1,51 mmol, 53,4 %). EM (ESI): m/z = 295 [M-56+H]⁺.

BB27**4-((4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidina; sal clorhidrato**

A una solución de 4-((4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (430 mg, 1,29 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió HCl (solución 4 M en dioxano; 3,22 ml, 12,9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 14 h. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío para dar el producto bruto (362 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): m/z = 234,2 [M+H]⁺.

Etapa a) 4-((4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g, 1,8 mmol, NR CAS: 158407-04-6) en DMF seca (4 ml) se le añadió 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (293 mg, 2,16 mmol) y Cs₂CO₃ (1,17 g, 3,59 mmol). A continuación se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 14 h. Se retiraron los compuestos insolubles por filtración, y se concentró el filtrado a vacío. Se suspendió el residuo bruto en DCM y se filtró a través de una almohadilla de Celite para dar un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida con una columna de SiO₂, usando una mezcla de eluyentes de n-heptano y EtOAc (del 10 % al 90 %). Esto proporcionó la primera fracción (301 mg) del producto deseado como un aceite incoloro, y una segunda fracción (261 mg) de una mezcla del producto deseado con impurezas. Se sometió la segunda fracción para purificación por SFC y se combinó el producto purificado con la primera fracción para proporcionar 430 mg del producto deseado como un aceite incoloro. EM (ESI): m/z = 334,2 [M+H]⁺.

BB29

3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)acetidina

Se añadió ácido trifluoroacético (2 g, 1,35 ml, 17,5 mmol) a una solución de 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (320 mg, 875 µmol) en DCM (4,37 ml) y se agitó la solución a TA durante 2 h. Se retiró el disolvente bajo presión reducida y se diluyó el aceite pálido resultante (470 mg) con EtOAc y se lavó con solución de Na₂CO₃ ac. Se extrajo la fase acuosa tres veces con EtOAc, y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto como un aceite amarillo (259 mg, 877 µmol). EM (ESI): m/z = 266,1 [M+H]⁺.

Etapa a) 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 2-cloro-4-(trifluorometil)fenol (525 mg, 357 µl, 2,67 mmol), 3-(hidroximetil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,67 mmol, NR CAS: 142253-56-3) y trietilfosfina (770 mg, 2,94 mmol) en DCM (13,4 ml) se le añadió DIAD (594 mg, 571 µl, 2,94 mmol) gota a gota y se agitó la reacción a TA durante 17 h. Se desactivó la mezcla de reacción por adición de solución de NaHCO₃ ac. sat. (20 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase ac. con DCM dos veces. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad. Se disolvió el residuo en EtOH (7 ml) y se añadió una solución homogénea de cloruro de cinc (218 mg, 1,6 mmol) en EtOH (2 ml, 0,5 M). Se agitó la mezcla durante 30 min durante los que precipitó un sólido blanco. Se separó por filtración el sólido blanco y se lavó con EtOH. Se concentró el filtrado para dar un aceite amarillo con un precipitado blanco. Se inmovilizó el producto bruto en Isolute y se purificó por cromatografía en columna (40 g, EtOAc del 0 al 30 % en heptanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (764,6 mg, 1,99 mmol, 74,4 %). EM (ESI): m/z = 310,1 [M-56+H]⁺.

BB30

Clorhidrato de N-bencil-N-(2-hidroxietil)piperidin-4-carboxamida

A una solución de 4-(bencil(2-hidroxietil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,080 g, 221 µmol) en DCM (1 ml) se le añadió HCl 2 M en éter dietílico (1,1 ml, 2,21 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 1 h y a continuación se concentró a vacío a 22 °C para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (63 mg) (BB30). EM (ESI): m/z = 263,18 [M+H]⁺.

Etapa a) 4-(bencil(2-hidroxietil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un tubo de vidrio de 10 ml, al ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (0,1 g, 436 µmol) en DMF (2 ml) se le añadió 2-(bencilamino)etan-1-ol (72,5 mg, 480 µmol), DIPEA (169 mg, 229 µl, 1,31 mmol) y HATU (182 mg, 480 µmol), se agitó a TA durante 1 h y se extrajo con H₂O/DCM. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 50 % al 100 % en n-heptano) para proporcionar el compuesto como un aceite amarillo claro (156 mg).

BB31

Clorhidrato de N-bencilpiperidin-4-carboxamida

Se disolvió 4-(bencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,138 g, 433 µmol) en DCM (1 ml) y se añadió HCl 2 M en éter dietílico (2,17 ml, 4,33 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se concentró el residuo a vacío para proporcionar el compuesto (108 mg) como un aceite incoloro. EM (ESI): m/z = 219,15 [M+H]⁺.

Etapa a) 4-(bencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un tubo de vidrio de 10 ml, al ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (0,1 g, 436 μ mol) en DMF (2 ml) se le añadió fenilmetanamina (51,4 mg, 52,4 μ l, 480 μ mol), DIPEA (169 mg, 229 μ l, 1,31 mmol) y HATU (182 mg, 480 μ mol), se agitó a TA durante 2 h y se extrajo con H₂O/DCM. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 50 % al 100 % en *n*-heptano) para proporcionar el compuesto como un aceite incoloro (0,138 g).

BB32**4-((4-(*terc*-butil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidina; sal clorhidrato**

A una solución de 4-((4-(*terc*-butil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 311 μ mol) en dioxano (1 ml) se le añadió HCl (solución 4,0 M en dioxano; 1,17 ml, 4,67 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 14 h. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío para dar 84 mg de un producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): m/z = 222,3 [M+H]⁺.

Etap a) 4-((4-(*terc*-butil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g, 1,8 mmol, NR CAS 158407-04-6) en DMF seca (4 ml) se le añadió 4-(*terc*-butil)-1H-pirazol (268 mg, 2,16 mmol) y NaH (86,3 mg, 2,16 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 14 h. Se desactivó la reacción por la adición de unas pocas gotas de solución de NH₄Cl ac. sat., y se transfirió en un embudo de separación para su división entre DCM y solución de NaHCO₃ ac. sat. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida con una columna de SiO₂, eluyendo con una mezcla de *n*-heptano y EtOAc (del 5 % al 60 %) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (102 mg). EM (ESI): m/z = 322,3 [M+H]⁺.

BB33**(2R,4aR,8aS)-2-metil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona**

A una solución de 6-bencil-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona (isómero A, 1,10 g, 4,26 mmol) en EtOAc (16 ml) y MeOH (16 ml) se le añadió en argón Pd-C (227 mg, 213 μ mol) y se agitó la suspensión en una atmósfera de hidrógeno (balón) a 1 bar durante 24 h. Se filtró la suspensión sobre un filtro de microvidrio y se lavó con 20 ml de EtOAc en gas inerte. Se evaporó el filtrado para dar BB33 como un sólido incoloro (715 mg). EM (ESI): m/z = 170,8 [M+H]⁺. Nota: solo se formó el enantiómero individual durante la reducción.

Etap a) 2-metil-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona

A una solución de 3-aminopiridin-4-ol (2,5 g, 22,7 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 2-cloropropanoilo (3,03 g, 2,31 ml, 23,8 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 30 min. Después de la adición de K₂CO₃ (7,84 g, 56,8 mmol), se calentó la suspensión hasta 100 °C (baño de aceite) durante 20 h. Se retiró la DMF a vacío, a continuación se añadieron 100 ml de EtOAc y se agitó a TA durante 10 min, y se lavó con 50 ml de H₂O, se extrajo 3 veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío para proporcionar 3,72 g de 2-metil-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etap b) Bromuro de 6-bencil-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-io

Se trató una suspensión de 2-metil-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona (3,72 g, 22,7 mmol) en DCM (32 ml) y MeOH (8 ml) con (bromometil)benceno (4,65 g, 3,23 ml, 27,2 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 60 h. Se formó una suspensión, que se enfrió hasta 0 °C, se añadieron 20 ml de *n*-hexano y a continuación se filtró el precipitado. Se lavó el residuo con 15 ml de DCM/*n*-hexano frío para proporcionar el compuesto como un sólido blanquecino (5,2 g). EM (ESI): m/z = 255 [M+H]⁺.

Etap c) 6-bencil-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona

A una suspensión de bromuro de 6-bencil-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-io (5,2 g, 15,5 mmol) en EtOH (38 ml) se le añadió en porciones NaBH₄ (763 mg, 20,2 mmol) (exotérmica, de 22 °C a 30 °C, suspensión amarilla). Después de que se atenuó la reacción exotérmica, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h, a continuación a 60 °C durante 1 h y a 22 °C durante 1 h. Se evaporó la mezcla de reacción, se dividió entre H₂O y EtOAc y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa una vez con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas dos veces con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se trató con gel de sílice y se evaporó. Se purificó el compuesto por cromatografía en gel de sílice en una columna de 120 g usando un sistema de MPLC eluyendo con un gradiente de *n*-heptano:EtOAc (de 50 a 100 en 30 min) para proporcionar el compuesto como un sólido amarillo claro (2,48 g) que se pudo usar en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa d) *6-bencil-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona*

Se separaron los enantiómeros por HPLC quiral preparativa (columna Chiralcel OD) usando una mezcla isocrática de EtOH (que contenía un 0,05 % de NH₄OAc):n-heptano (10:90). Se evaporaron las fracciones para proporcionar los compuestos deseados como sólidos amarillo claro (1,17 g de isómero A, 1,10 g de isómero B).

BB34

10 N-(acetidin-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina

En un matraz de dos bocas de 100 ml, se disolvió 3-(((2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)acetidin-1-carboxilato de bencilo (0,913 g, 2,05 mmol) en una mezcla de THF (5 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió Pd/C al 10 % (109 mg, 102 µmol) en argón. Se purgó el matraz y se volvió a llenar con gas H₂ (3 veces). A continuación se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 4 h. Se filtró la suspensión sobre decalite, se concentró y el compuesto del título resultante (611 mg, aceite incoloro) se usó directamente para la siguiente etapa. EM (ESI): m/z = 313,4 [M+H]⁺.

Etapa a) *3-(((2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)acetidin-1-carboxilato de bencilo*

A un matraz seco con membrana de goma se le añadió 3-(aminometil)acetidin-1-carboxilato de bencilo (0,5 g, 2,27 mmol), NEt₃ (689 mg, 949 µl, 6,81 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (554 mg, 391 µl, 2,27 mmol) y DCM seco (15 ml). Se añadió tetracloruro de titanio 1 M en DCM (1,13 ml, 1,13 mmol) por medio de una jeringa y se enfrió el matraz en un baño de hielo (exotérmica). Se agitó la reacción a TA durante la noche, se desactivó con cuidado con una solución de NaCNBH₃ (428 mg, 6,81 mmol) en MeOH (4,36 g, 5,51 ml, 136 mmol) y ácido acético (0,1 ml) y se agitó a TA durante la noche. Se basificó la reacción con solución de NaHCO₃ ac. sat. y se separó por filtración el material insoluble obtenido sobre Celite. Se extrajo el filtrado con DCM. Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, EtOAc del 0 % al 50 % en n-heptano) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (913 mg). EM (ESI): m/z = 447,2 [M+H]⁺.

BB35

35 N-(acetidin-3-ilmetil)-1-(2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-amina

En un matraz de dos bocas de 100 ml, se disolvió 3-(((1-(2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)acetidin-1-carboxilato de bencilo (0,660 g, 1,48 mmol) en EtOAc (20 ml) para dar una solución incolora. Se añadió Pd/C al 10 % (78,5 mg, 73,8 µmol) en argón. Se purgó el matraz y se volvió a llenar con gas EE (3 veces). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 4 h. CL-EM mostró una mezcla del producto del título N-(acetidin-3-ilmetil)-1-(2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-amina conjuntamente con los productos secundarios deshalogenados N-(acetidin-3-ilmetil)-1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-amina y N-(acetidin-3-ilmetil)-1-fenil-2,2,2-trifluoroetan-1-amina. Se filtró la mezcla de reacción sobre decalite, se concentró a vacío y se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa a) *3-[[[1-(2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoro-etiliden]amino]metil]acetidin-1-carboxilato de bencilo*

A un matraz seco con membrana de goma se le añadió en nitrógeno 3-(aminometil)acetidin-1-carboxilato de bencilo (0,500 g, 2,27 mmol, NR CAS 1016731-24-0), NEt₃ (689 mg, 949 µl, 6,81 mmol), 1-(2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (556 mg, 2,27 mmol) y DCM seco (16,4 ml). Se añadió tetracloruro de titanio (solución 1 M en DCM; 1,13 ml, 1,13 mmol) por medio de una jeringa al matraz enfriado (exotérmica). Se agitó la reacción a TA durante la noche, se desactivó con cuidado con una solución de NaCNBH₃ (428 mg, 6,81 mmol) en MeOH (4,36 g, 5,51 ml, 136 mmol) y se agitó durante 6 h. CLEM indicó que la reacción se detuvo en la imina.

Se basificó la reacción con NaHCO₃ sat. Se filtró el material insoluble obtenido sobre Celite y se extrajo el filtrado con DCM. Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, EtOAc del 0 % al 50 % en n-heptano) para dar el compuesto deseado como un aceite incoloro (1 g).

Etapa b) *3-(((1-(2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)acetidin-1-carboxilato de bencilo*

En un matraz de dos bocas de 25 ml, se disolvió 3-[[[1-(2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoro-etiliden]amino]metil]acetidin-1-carboxilato de bencilo (1 g, 2,25 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (1 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron ácido acético (135 mg, 129 µl, 2,25 mmol) y NaCNBH₃ (423 mg, 6,74 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 6 h. Se basificó la reacción con

NaHCO₃ sat. Se filtró el material insoluble obtenido sobre Celite y se extrajo el filtrado con DCM. Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, EtOAc del 0 % al 50 % en heptano) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (660 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

BB36

cis-4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpiperidina; sal clorhidrato

Se disolvió cis-4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (115 mg, 321 µmol) en DCM (2 ml) y se añadió HCl 2 M en éter (161 µl, 321 µmol). Se agitó la reacción a TA durante 6 h, a continuación se retiró el disolvente a vacío. El producto bruto (94 mg, espuma incolora) se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (ESI): m/z = 258,2 [M+H]⁺.

Etapa a) cis-4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Reacción de Mitsunobu: en un matraz de sulfonación de cuatro bocas de 50 ml en argón, se disolvió cis-4-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (840 mg, 3,66 mmol) en THF (15 ml), se añadieron 2-cloro-4-fluorofenol (590 mg, 439 µl, 4,03 mmol) y trifenilfosfina (1,06 g, 4,03 mmol). Se agitó la solución transparente 5 min a TA, a continuación se enfrió hasta 0-2 °C y se añadió DEAD (702 mg, 638 µl, 4,03 mmol) durante 10 min. Se agitó la mezcla de reacción a 2-4 °C durante 1 h, a continuación se agitó durante la noche a TA. Se añadieron 50 ml de éter dietílico, se lavó la mezcla con 2x 25 ml de agua, 3x 20 ml de NaOH 1 N, 1x 20 ml de salmuera, se secó la fase orgánica con Mg₂SO₄, después de retirar el disolvente a vacío se obtuvieron 2,7 g de aceite amarillo. Para retirar el óxido de trifenilfosfina, se agitó el residuo en n-heptano/éter dietílico durante 30 min, se separaron por filtración los sólidos, se concentró el filtrado a vacío, para obtener 1,8 g de producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, EtOAc del 0 % al 30 % en heptano, 40 min): cis-4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, 1,21 g de sólido blanco.

BB39

3-((2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)acetidina; sal trifluoroacetato

A una solución de 3-((2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (415 mg, 1,14 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1,3 g, 875 µl, 11,4 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío para proporcionar 455 mg de un aceite amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): m/z = 266,1 [M+H]⁺.

Etapa a) 3-((2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 1,15 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió *tert*-butóxido de potasio (solución 1,65 M en THF, 735 µl, 1,21 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 15 min seguido de la adición de 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benceno (315 mg, 1,15 mmol). A continuación se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 h. Se diluyó la reacción bruta con EtOAc y se extrajo con solución de NaHCO₃ ac. 1 M, se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 418 mg del producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): m/z = 310,1 [M-56+H]⁺.

BB40

N-(acetidin-3-il)-2-cloro-4-fluoro-benzamida; sal trifluoroacetato

A una solución de 3-[(2-cloro-4-fluoro-benzoil)amino]acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (346 mg, 1,05 mmol) en DCM (3,5 ml) se le añadió TFA (0,7 ml) a 0 °C. Se agitó la solución a 0 °C durante 2 h. Se concentró la reacción a vacío para dar el producto bruto (600 mg) como un aceite amarillo claro. Se purificó el producto bruto por prep-HPLC (TFA al 0,1 % en H₂O y MeCN) y se secó por liofilización para dar el compuesto deseado como un sólido incoloro (223 mg, 0,650 mmol, rendimiento de un 59,2 %). EM (ESI): m/z = 229 [M+H]⁺.

Etapa a) 3-[(2-cloro-4-fluoro-benzoil)amino]acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de ácido 2-cloro-4-fluorobenzoico (500 mg, 2,86 mmol), 1-Boc-3-(amino)acetidina (493 mg, 2,86 mmol) y DMAP (35,0 mg, 0,290 mmol) en THF (10 ml) se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (714 mg, 3,72 mmol) a 0 °C. Se calentó la mezcla hasta 30 °C y se agitó durante 16 h. Se diluyó la reacción con EtOAc (5 ml), se lavó tres veces con salmuera (10 ml cada una) y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró la capa orgánica a vacío para dar el producto bruto (0,72 g) como un aceite amarillo. Se purificó el producto bruto por prep-HPLC y se secó por liofilización para dar el compuesto deseado como un

sólido incoloro (546 mg, 1,66 mmol, rendimiento de un 57,9 %). EM (ESI): $m/z = 273 [M-56+H]^+$.

BB41

5 N-(acetidin-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etanamina; sal trifluoroacetato

A una solución de 3-((metil-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,256 g, 600 μ mol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1,37 g, 925 μ l, 12 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (268 mg). EM (ESI): $m/z = 327,4 [M+H]^+$.

Etapas a) 3-((metil-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A un matraz seco con membrana de goma y tamices moleculares de 3 Å se le añadió en nitrógeno 3-((metilamino)metil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,300 g, 293 μ l, 1,5 mmol), TEA (455 mg, 626 μ l, 4,49 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (363 mg, 255 μ l, 1,5 mmol) y DCM seco (9,86 ml). Se añadió tetracloruro de titanio 1 M en DCM (749 μ l, 749 μ mol) por medio de una jeringa al matraz enfriado (exotérmica). Se agitó la reacción a TA durante la noche, se desactivó con cuidado con una solución de NaCNBH_3 (282 mg, 4,49 mmol) en MeOH (3,64 ml, 89,9 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. Se basificó la reacción con solución de NaHCO_3 sat. Se filtró el material insoluble obtenido sobre Celite y se extrajo el filtrado con DCM. Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, EtOAc del 0 % al 50 % en *n*-heptano) y se usó directamente para la siguiente etapa.

25 BB42

Clorhidrato de N-metil-N-(piperidin-4-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de 4-(N-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,301 g, 706 μ mol) en DCM (2 ml) se le añadió HCl 2 M en éter dietílico (3,53 ml, 7,06 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante la noche y a continuación se concentró a vacío a 22 °C para dar 256 mg de BB42 como un sólido blanquecino, EM (ESI): $m/z = 327,2 [M+H]^+$.

Etapas a) 4-(N-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un tubo de vidrio de 20 ml, al ácido 1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboxílico (177 mg, 770 μ mol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (293 mg, 770 μ mol) y DIPEA (271 mg, 367 μ l, 2,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min y a continuación se añadió 4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,15 g, 700 μ mol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 horas. Se extrajo la mezcla de reacción con agua/DCM. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 % al 100 % en heptano) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo claro (301 mg). EM (ESI): $m/z = 371,2 [M-56+H]^+$.

BB43

45 2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-metil-N-(piperidin-4-il)acetamida; sal clorhidrato

A una solución de 4-(2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-metilacetamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,301 g, 692 μ mol) en DCM (2 ml) se le añadió HCl (3,46 ml, 6,92 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 2 días y a continuación se concentró a vacío a 22 °C para proporcionar 252 mg de BB43 como un sólido blanquecino. EM (ESI): $m/z = 335,1 [M+H]^+$.

Etapas a) 4-(2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-metilacetamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un tubo de vidrio de 20 ml, al ácido 2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)acético (184 mg, 770 μ mol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (293 mg, 770 μ mol), DIPEA (271 mg, 367 μ l, 2,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min y a continuación se añadió 4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,150 g, 700 μ mol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 horas, y a continuación se extrajo con agua/DCM. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 % al 100 % en heptano) para proporcionar 4-(2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-metilacetamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo claro, 301 mg, EM (ESI): $m/z = 379,1 [M-56+H]^+$.

BB44

65 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N-metil-N-(piperidin-4-il)acetamida; sal clorhidrato

Sintetizado a partir de 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)acético y 4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Véase la síntesis de BB43 para los detalles. EM (ESI): $m/z = 335,1 [M+H]^+$.

BB46

5 3-metil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-2-(trifluorometil)piridina; sal diclorhidrato

En un tubo de 25 ml se disolvió 4-(((5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (87 mg, 232 μ mol) en DCM (2 ml) y a continuación se añadió HCl en éter 2 M (697 μ l, 1,39 mmol), se agitó la mezcla de reacción 12 h a TA. Se concentró la mezcla a vacío, proporcionando 80 mg de BB46 como un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 275,2 [M+H]^+$.

Etapas a) 4-(((5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

En un tubo de 5 ml, se disolvió 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (80,7 mg, 375 μ mol) en DMF (1,5 ml), a continuación se añadió NaH en aceite al 60 % (18 mg, 450 μ mol) a temperatura ambiente, se agitó la mezcla durante 20 min, a continuación se añadió 5-bromo-3-metil-2-(trifluorometil)piridina (90 mg, 60 μ l, 375 μ mol), y se agitó durante 2 h a TA, proporcionando una solución marrón. Se añadieron 10 ml de NH_4Cl sat., se extrajo con agua/acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$, se retiró el disolvente a 40 °C/150 mbar. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 al 40 % en *n*-heptano, en 35 min) para proporcionar 87 mg de 4-(((5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. EM (ESI): $m/z = 319,2 [M-56+H]^+$

BB58

25 N-(acetidin-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etan-1-amina

En un matraz de dos bocas de 100 ml, se combinó 3-(((1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)acetidin-1-carboxilato de bencilo (707 mg, 1,64 mmol) con THF (5 ml) y MeOH (5 ml) para dar una solución incolora. Se añadió Pd/C al 10 % (87,3 mg, 82,1 μ mol) en argón. Se purgó el matraz y se volvió a llenar con H_2 (3 veces). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción sobre decalite, se concentró y se usó directamente para la siguiente etapa. Aceite incoloro (472 mg). EM (ESI): $m/z = 263,2 [M+H]^+$ (se perdió el orto-cloro durante la hidrogenación).

Etapas a) 3-(((1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)acetidin-1-carboxilato de bencilo

A un matraz seco en una corriente de nitrógeno se le añadió 3-(aminometil)acetidin-1-carboxilato de bencilo (0,5 g, 2,27 mmol), trietilamina (689 mg, 949 μ l, 6,81 mmol), 1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (519 mg, 2,27 mmol), y DCM seco (15 ml). Se añadió tetracloruro de titanio 1 M en DCM (1,13 ml, 1,13 mmol) por medio de una jeringa al matraz enfriado (exotérmica). Se agitó la reacción durante la noche a TA, se desactivó con cuidado con una solución metanólica de cianoborohidruro de sodio (428 mg, 6,81 mmol) en metanol (4,36 g, 5,51 ml, 136 mmol) + ácido acético (0,1 ml) y se agitó durante la noche a TA. Se basificó la reacción con $NaHCO_3$ sat. Se separó por filtración el material insoluble obtenido sobre Celite, se extrajo el filtrado con DCM, se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Purificación: se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, EtOAc del 0 % al 50 % en heptano) para proporcionar 707 mg de 3-(((1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)acetidin-1-carboxilato de bencilo como un aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 431,2 [M+H]^+$.

BB59

50 2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-4-il)-N-(3-(trifluorometil)bencil)etan-1-amina; sal clorhidrato

A una solución de 4-(2,2,2-trifluoro-1-((3-(trifluorometil)bencil)amino)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,140 g, 318 μ mol) en DCM (2 ml) se le añadió HCl 2 M en éter dietílico (1,59 ml, 3,18 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante la noche y a continuación se concentró a vacío a 22 °C para proporcionar 119 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino. EM (ESI): $m/z = 340,8 [M+H]^+$.

Etapas a) 4-(2,2,2-trifluoro-1-((3-(trifluorometil)bencil)amino)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se agitó una solución de 4-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,150 g, 531 μ mol) y 3-(trifluorometil)benzaldehído (92,5 mg, 71,1 μ l, 531 μ mol) en 1,2-DCE (1 ml) durante 1 hora a TA. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (225 mg, 1,06 mmol) a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con DCM. Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 % al 100 % en heptano) para proporcionar 145 mg del compuesto deseado como un aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 383,1 [M-56+H]^+$

BB69**2-metil-3-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidina; sal trifluoroacetato**

5 A una solución de 2-metil-3-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,36 g, 1,04 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,19 g, 10,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a alto vacío para proporcionar BB69 como un aceite amarillo claro, 399 mg, mezcla de los cuatro estereoisómeros. EM (ESI): $m/z = 246,1 [M+H]^+$.

10 Etapa a) 2-metil-3-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de dos bocas de 25 ml, se disolvió 3-hidroxi-2-metilacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (215 mg, 1,15 mmol) en DMF (5 ml) para dar una solución incolora. A 0 °C, se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite de vaselina) (41,8 mg, 1,05 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 15 min. A continuación, se añadió 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (0,250 g, 1,05 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en 20 ml de NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 % al 70 % EtOAc en heptano) para proporcionar 360 mg de 2-metil-3-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 290,1 [M-56+H]^+$

BB87**4-metilbencenosulfonato de 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo**

25 A una solución de (3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)metanol (100 mg, 72,5 µl, 515 µmol, eq: 1) en DCM (2,58 ml) se le añadió anhídrido p-toluenosulfónico (185 mg, 567 µmol), DIPEA (79,9 mg, 108 µl, 618 µmol) y DMAP (6,29 mg, 51,5 µmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a 0 °C y durante 2 días a temperatura ambiente. Se tomó la mezcla de reacción en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secaron las capas orgánicas sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para dar un aceite amarillo (178 mg) que se usó sin purificación adicional.

De forma análoga a BB39, y si no se especifica de otro modo, se prepararon los intermedios mostrados en la siguiente tabla a partir de bromuros de bencilo disponibles comercialmente o los intermedios de tosilato preparados y los correspondientes componentes básicos de 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

N.º BB	Nombre sistemático	Material de partida	EM, m/z
BB37	3-((2-cloro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidina; sal trifluoroacetato	1-(bromometil)-2-cloro-4-(trifluorometil)benceno	266,1 [M+H] ⁺
BB38	3-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidina; sal trifluoroacetato	1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno	232,1 [M+H] ⁺
BB45	3-((3-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidina; sal trifluoroacetato	4-(bromometil)-2-metoxi-1-(trifluorometil)benceno	262,2 [M+H] ⁺
BB56	3-((3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidina; sal trifluoroacetato	4-metilbencenosulfonato de 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo (BB87)	250,1 [M+H] ⁺
BB60	3-((3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidina; sal trifluoroacetato	4-(bromometil)-2-cloro-1-(trifluorometil)benceno	266,1 [M+H] ⁺
BB62	3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-3-(trifluorometil)acetidina; sal trifluoroacetato	1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno y 3-hidroxi-3-(trifluorometil)acetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (CAS: 398489-42-4)	318,3 [M+H] ⁺
BB63	3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-3-metilacetidina; sal trifluoroacetato	1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno y 3-hidroxi-3-metilacetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (CAS: 1104083-23-9)	264,1 [M+H] ⁺
BB64	3-((2,4-difluoro-5-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidina; sal trifluoroacetato	1-(bromometil)-2,4-difluoro-5-(trifluorometil)benceno	268,1 [M+H] ⁺
BB65	3-((2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidina; sal trifluoroacetato	2-(bromometil)-1-fluoro-4-(trifluorometil)benceno	250,1 [M+H] ⁺
BB66	3-((2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidina; sal trifluoroacetato	4-(bromometil)-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno	250,1 [M+H] ⁺
BB67	3-((2-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidina; sal trifluoroacetato	1-(bromometil)-2-metoxi-4-(trifluorometil)benceno	262,2 [M+H] ⁺
BB68	3-((4-cloro-2-(trifluorometil)bencil)oxi)ace	1-(bromometil)-4-cloro-2-(trifluorometil)benceno	266,2

N.º BB	Nombre sistemático	Material de partida	EM, m/z
	tidina; sal trifluoroacetato	no	[M+H] ⁺
BB88	3-[(2,4-diclorofenil)metoxi]acetidina	1-(bromometil)-2,4-dicloro-benceno	232,1 [M+H] ⁺
BB170	3-[(3,4-diclorobencil)oxi]acetidina; 2,2,2-trifluoroacetato	4-(bromometil)-1,2-dicloro-benceno	232,1 [M+H] ⁺
BB171	3-[(2,5-diclorobencil)oxi]acetidina; 2,2,2-trifluoroacetato	2-(bromometil)-1,4-dicloro-benceno	232,1 [M+H] ⁺
BB172	3-[(3-(trifluorometoxi)bencil)oxi]acetidina; 2,2,2-trifluoroacetato	3-(bromometil)-trifluorometoxi-benceno	248,1 [M+H] ⁺
BB173	2-metil-3-[(4-metil-3-(trifluorometil)bencil)oxi]acetidina; 2,2,2-trifluoroacetato	3-hidroxi-2-metilacetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo y 4-(bromometil)-1-metil-2-(trifluorometil)benceno	266,2 [M+H] ⁺
BB178	3-[(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi]metilacetidina; 2,2,2-trifluoroacetato	3-(hidroximetil)acetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo y 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno	264,2 [M+H] ⁺
BB180	[4-(acetidin-3-iloximetil)-3-fluoro-fenil]-pentafluoro- $\square$ 6-sulfano; 2,2,2-trifluoroacetato	(4-(bromometil)-3-fluorofenil)pentafluoro- $\square$ 6-sulfano	308,2 [M+H] ⁺
BB185	3-[(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi]-3-(trifluorometil)pirrolidina; 2,2,2-trifluoroacetato	3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo y 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno	332,2 [M+H] ⁺
BB187	3-[(2,4-bis(trifluorometil)fenil)metoxi]acetidina	1-(bromometil)-2,4-bis(trifluorometil)benceno	336,2 [M+H] ⁺
BB188	3-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidina	1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno	246,1 [M+H] ⁺
BB189	3-[[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]acetidina	1-(bromometil)-2-metil-4-(trifluorometoxi)benceno	262,1 [M+H] ⁺
BB190	2-metil-3-[[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]acetidina	1-(bromometil)-2-metil-4-(trifluorometoxi)benceno y 3-hidroxi-2-metilacetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	276,2 [M+H] ⁺
BB191	2-metil-3-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidina	1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno y 3-hidroxi-2-metilacetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	260,2 [M+H] ⁺
BB207	3-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidina; 4-metilbencenosulfonato	1-(clorometil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (NR CAS 248262-29-5)	250,2 [M+H] ⁺
BB212	3-[[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]acetidina; 2,2,2-trifluoroacetato	4-(bromometil)-2-fluoro-1-(trifluorometoxi)benceno	Usado sin purificación
BB217	3-[(4-metil-3-(trifluorometil)bencil)oxi]acetidina; 2,2,2-trifluoroacetato	4-(bromometil)-1-metil-2-(trifluorometil)benceno. tBuOK como base	246,2 [M+H] ⁺

De forma análoga a BB29, se prepararon los intermedios BB20, BB25 y BB61 de la siguiente tabla a partir de fenoles disponibles comercialmente. Donde se indican sales trifluoroacetato, el producto bruto resultante de la concentración de la mezcla de reacción se usó directamente sin neutralización ni purificación adicional.

5

N.º BB	Nombre sistemático	Material de partida	EM, m/z
BB20	3-[(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil]acetidina; sal trifluoroacetato	2-fluoro-4-(trifluorometil)fenol (NR CAS: 77227-78-2)	250,1 [M+H] ⁺
BB25	3-[(2-cloro-4-fluorofenoxi)metil]acetidina	2-cloro-4-fluorofenol (NR CAS: 1996-41-4)	216,1 [M+H] ⁺ (purificado por RP-HPL)

			C)
BB61	3-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-3-fluoroacetidina; sal trifluoroacetato	2-cloro-4-fluorofenol (NR CAS: 1996-41-4) y 3-fluoro-3-(hidroximetil)acetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (CAS: 1126650-66-5)	234,1 [M+H] ⁺

De forma análoga a BB26, se prepararon los intermedios BB21 – BB24 y BB28 de la siguiente tabla a partir de fenoles disponibles comercialmente.

N.º BB	Nombre sistemático	Material de partida	EM, m/z
BB21	4-((4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidina; sal clorhidrato	4-fluoro-2-(trifluorometil)fenol (CAS: 130047-19-7)	278,1 [M+H] ⁺
BB22	4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]piperidina; sal clorhidrato	2-fluoro-4-(trifluorometil)fenol (CAS: 77227-78-2)	278,0 [M+H] ⁺
BB23	4-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidina; sal clorhidrato	2-cloro-4-(trifluorometil)fenol (CAS: 35852-58-5)	294,1 [M+H] ⁺
BB24	5-fluoro-2-(piperidin-4-ilmetoxi)benzonitrilo; sal clorhidrato	5-fluoro-2-hidroxibenzonitrilo (CAS: 91407-41-9)	235,1 [M+H] ⁺
BB28	4-[[4-fluoro-2-metil-fenoxi]metil]piperidina; sal clorhidrato	4-fluoro-2-metilfenol (CAS: 452-72-2)	224,0 [M+H] ⁺
BB170	2,2,2-trifluoroacetato de 3-((3,4-diclorobencil)oxi)acetidina	4-(bromometil)-1,2-dicloro-benceno	232,1 [M+H] ⁺
BB171	2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2,5-diclorobencil)oxi)acetidina	2-(bromometil)-1,4-dicloro-benceno	232,1 [M+H] ⁺
BB172	2,2,2-trifluoroacetato de 3-((3-(trifluorometoxi)bencil)oxi)acetidina	3-(bromometil)-trifluorometoxi-benceno	248,1 [M+H] ⁺
BB173	2,2,2-trifluoroacetato de 2-metil-3-((4-metil-3-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidina	3-hidroxi-2-metilacetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo y 4-(bromometil)-1-metil-2-(trifluorometil)benceno	266,2 [M+H] ⁺
BB178	2,2,2-trifluoroacetato de 3-(((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)metil)acetidina	3-(hidroximetil)acetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo y 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno	264,2 [M+H] ⁺
BB180	[4-(acetidin-3-iloximetil)-3-fluoro-fenil]-pentafluoro- $\square$ 6-sulfano; ácido 2,2,2-trifluoroacético	(4-bromometil)-3-fluorofenil)pentafluoro- $\square$ 6-sulfano	308,2 [M+H] ⁺
BB185	2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-3-(trifluorometil)pirrolidina	3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo y 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno	332,2 [M+H] ⁺
BB187	3-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidina	1-(bromometil)-2,4-bis(trifluorometil)benceno	336,2 [M+H] ⁺
BB188	3-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidina	1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno	246,1 [M+H] ⁺
BB189	3-[[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]acetidina	1-(bromometil)-2-metil-4-(trifluorometoxi)benceno	262,1 [M+H] ⁺
BB190	2-metil-3-[[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]acetidina	1-(bromometil)-2-metil-4-(trifluorometoxi)benceno y 3-hidroxi-2-metilacetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	276,2 [M+H] ⁺
BB191	2-metil-3-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidina	1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno y 3-hidroxi-2-metilacetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	260,2 [M+H] ⁺
BB207	3-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidina; 4-metilbencenosulfonato	1-(clorometil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (NR CAS 248262-29-5)	250,2 [M+H] ⁺
BB212	3-[[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]acetidina; 2,2,2-trifluoroacetato	4-(bromometil)-2-fluoro-1-(trifluorometoxi)benceno	Usado sin purificación
BB217	3-((4-metil-3-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidina; 2,2,2-trifluoroacetato	4-(bromometil)-1-metil-2-(trifluorometil)benceno. tBuOK como base	246,2 [M+H] ⁺

N.º BB	Nombre sistemático	Material de partida	EM, m/z
BB218	2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)tio)acetidina	3-mercaptoacetidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo y 2-(bromometil)-1-fluoro-3-(trifluorometil)benceno	266,2 [M+H] ⁺

Procedimiento D1**BB9**

5

4-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidina; sal trifluoroacetato

Se agitó una mezcla de 4-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (750,0 mg, 1,97 mmol) en DCM (20 ml) y TFA (0,76 ml) a 20 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla. Se disolvió el residuo en H₂O (20 ml) y se lavó dos veces con PE:EA = 10:1 (20 ml cada una). Se liofilizó la capa acuosa para dar el producto deseado como un sólido amarillo claro (716 mg, 1,82 mmol, 87,8 %). EM (ESI): m/z = 280,1 [M+H]⁺.

Etapas a) 4-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se agitó una mezcla de 2-cloro-4-(trifluorometil)fenol (500 mg, 2,54 mmol), 1-Boc-4-hidroxipiperidina (768 mg, 3,82 mmol) y trifenilfosfina (1334 mg, 5,09 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C hasta que se disolvió por completo. Se añadió lentamente DIAD (1542 mg, 7,63 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 3 h y a continuación se concentró a vacío. Se purificó el residuo por prep-HPLC para dar el compuesto deseado como un sólido amarillo claro (760 mg, 2 mmol, rendimiento de un 78,7 %). EM (ESI): m/z = 324,0 [M-56+H]⁺.

20

BB57**3-(((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)oxi)metil)acetidina; sal trifluoroacetato**

A una solución de 3-(((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)oxi)metil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (158 mg, 435 µmol) en DCM (1,74 ml) se le añadió TFA (793 mg, 536 µl, 6,96 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción para dar 3-(((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)oxi)metil)acetidina; sal trifluoroacetato (202 mg, 434 µmol, rendimiento de un 99,7 %) como un aceite incoloro. Se usó el producto bruto sin purificación adicional. EM (ESI): m/z = 264,1 [M+H]⁺.

30

Etapas a) 3-(((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)metil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 3-(hidroximetil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 534 µmol) en THF seco (2,67 ml) se le añadió solución de *tert*-butóxido de potasio 1,65 M en THF (340 µl, 561 µmol) y se agitó la mezcla de reacción turbia a TA durante 15 min seguido de la adición de 1-(bromometil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benceno (137 mg, 534 µmol). A continuación se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la reacción bruta con acetato de etilo y se extrajo con solución de NaHCO₃ ac. sat., se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para proporcionar un aceite transparente. Se inmovilizó el producto bruto en Isolute y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc del 0 al 30 % en heptanos para dar 3-(((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)oxi)metil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (158 mg, 413 µmol, rendimiento de un 77,3 %) como un aceite incoloro. EM (ESI): m/z = 308,1 [M-56+H]⁺.

35

40

Procedimiento D2

45

BB10**4-[[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina; sal de ácido fórmico**

Se agitó una mezcla de 4-[[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (440 mg, 0,610 mmol) y 5,0 ml de HCl 4 M en EtOAc en EtOAc (10 ml) a 20 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla a vacío. Se volvió a disolver el residuo en H₂O (5 ml), se lavó dos veces con PE:EA (3:1; 10 ml cada una) y se separaron las capas. Se purificó la capa acuosa por prep-HPLC para dar el compuesto deseado como un sólido amarillo claro (124 mg, 0,350 mmol, rendimiento de un 65,3 %). EM (ESI): m/z = 312,2 [M+H]⁺.

55

Etapas a) 4-[[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se desgasificó una solución de 4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,19 mmol), bromuro de ciclopentilo (266 mg, 1,78 mmol), Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)PF₆ (13,4 mg, 0,010 mmol, NR CAS 870987-63-6), NiCl₂.glim (0,77 mg, 0,060 mmol), dtbbpy (19,2 mg, 0,070 mmol, NR CAS

60

72914-19-3), TTMSS (296 mg, 1,19 mmol, NR CAS 1873-77-4) y Na₂CO₃ (252 mg, 2,38 mmol) en DMF (20 ml) burbujeando una corriente de argón durante 20 min. Se irradió la mezcla de reacción con Blue LED (4×1) a 25 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla con H₂O y a continuación se extrajo tres veces con EtOAc (100 ml cada una). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por prep-HPLC para dar el compuesto como un aceite incoloro (460 mg, 1,12 mmol, 53,8 %). EM (ESI): m/z = 354,1 [M-56+H]⁺.

Etapas b) 4-[[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de 4-[[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (460 mg, 0,640 mmol) en EtOAc (10 ml) se le añadió Pd/C húmedo (40 mg), y a continuación se agitó la mezcla a 20 °C durante 12 h en H₂ (1520 mmHg). Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para dar el compuesto como un aceite incoloro (460 mg, 1,12 mmol, 99,5 %). EM (ESI): m/z = 356,1 [M+H]⁺.

BB11

2-(4-piperidilmetil)-1,3-benzoxazol; sal de ácido fórmico

Se agitó una solución de 2-aminofenol (1,0 g, 9,16 mmol) y ácido 1-Boc-4-piperidilacético (2,68 g, 11 mmol) en ácido polifosfórico (2,2 g) a 180 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla con una mezcla de solución de NH₄OH acuosa 12 M y hielo hasta alcanzar pH > 7, y a continuación se extrajo tres veces con EtOAc (10 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, y se purificó el residuo por prep-HPLC para dar el compuesto deseado como un aceite marrón (251 mg, 0,960 mmol, 9,7 %). EM (ESI): m/z = 217,2 [M+H]⁺.

Procedimiento D3

BB13

4-[4-cloro-3-(4-clorofenil)fenoxi]piperidina; sal clorhidrato

Se agitó una solución de 4-[4-cloro-3-(4-clorofenil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1000 mg, 2,37 mmol) en una solución 4 M de HCl en dioxano (50 ml) a 20 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla para dar el compuesto del título como un sólido blanco (845 mg, 2,35 mmol, 96,2 %). EM (ESI): m/z = 322,0 [M+H]⁺.

Etapas a) 4-(3-bromo-4-cloro-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se agitó una mezcla de 3-bromo-4-clorofenol (1000 mg, 4,82 mmol), 1-Boc-4-hidroxipiperidina (1164 mg, 5,78 mmol) y trifenilfosfina (2529 mg, 9,64 mmol) en THF (10 ml) hasta que se disolvió por completo. A continuación, se añadió lentamente DIAD (1948 mg, 9,64 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 12 h, se concentró y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida inversa para dar el compuesto como un aceite amarillo (1300 mg, 3,33 mmol, 69,0 %). EM (ESI): m/z = 336,0 [M-56+H]⁺.

Etapas b) 4-[4-cloro-3-(4-clorofenil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(3-bromo-4-cloro-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1150 mg, 2,94 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (506 mg, 3,24 mmol), Na₂CO₃ (1248 mg, 11,8 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y H₂O (5 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (340 mg, 0,290 mmol, NR CAS 14221-01-3), y se agitó la mezcla a 110 °C en atmósfera de N₂ durante 12 h. Se filtró la mezcla, se concentró el filtrado, y se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc del 5 - 20 % - PE para dar el compuesto deseado como un aceite amarillo claro (1100 mg, 2,6 mmol, 88,5 %). EM (ESI): m/z = 366,1 [M-56+H]⁺.

BB14

4-[[2-(1H-pirazol-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina; sal trifluoroacetato

A una mezcla de 4-[[2-(1-*terc*-butoxicarbonilpirazol-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150,0 mg, 0,290 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 15 h. Se concentró la mezcla a vacío y a continuación se liofilizó para dar el compuesto del título como una goma amarillo claro (149 mg, 0,280 mmol, rendimiento de un 85,1 %). EM (ESI): m/z = 310,0 [M+H]⁺.

Etapas a) 4-[[2-(1-*terc*-butoxicarbonilpirazol-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se agitó una mezcla de 4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1,43 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (846 mg, 2,86 mmol) y K₂CO₃ (592 mg, 4,28 mmol) en DMF (10 ml) y H₂O (0,5 ml) a 80 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en H₂O (30 ml) y se

extrajo dos veces con EtOAc (50 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto como un aceite amarillo claro (520 mg, 1,02 mmol, rendimiento de un 71,8 %). EM (ESI): m/z = 308,1 [M+H]⁺.

5 Etapa b) 4-[[2-(1-*terc*-butoxicarbonilpirazol-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se agitó una mezcla de 4-[[2-(1-*terc*-butoxicarbonilpirazol-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 0,350 mmol) y Pd/C húmedo (18 mg) en EtOAc (10 ml) a 30 °C durante 24 h en atmósfera de H₂ (~1520 mmHg). Se filtró la mezcla y se concentró a vacío para dar el compuesto como un aceite marrón (150 mg, 0,290 mmol, 83 %). EM (ESI): m/z = 354,1 [M-56-100+H]⁺.

BB18

4-[2-(2-clorofenil)etil]piperidina

15 A una suspensión de 4-((2-clorofenil)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,05 g, 0,156 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,391 ml, 1,56 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad y se trituró el residuo en éter diisopropílico, se separó por filtración y se secó además a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco como la sal clorhidrato (0,02 g, 50 %). EM (ESI): m/z = 220,1 [M+H]⁺.

Etapa a) 4-[2-(2-clorofenil)etil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 En un tubo sellado, se desgasificó una mezcla de 4-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,1 g, 0,478 mmol, NR CAS 287192-97-6,), 1-bromo-2-clorobenceno (0,084 ml, 0,717 mmol), yoduro de cobre(I) (0,002 g, 0,009 mmol), TEA (0,666 ml, 4,78 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,027 g, 0,038) en THF (2,8 ml) durante 5 min en argón. A continuación, se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C y se agitó durante 4 h. Se separó por filtración la mezcla sobre una almohadilla de Dicalite, se lavó con EtOAc y se evaporaron los licores madre hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0-50 %/n-heptano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,05 g, 33 %). EM (ESI): m/z = 264,1 [M-56+H]⁺.

BB48a

35 4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se sometió a reflujo una solución desgasificada de 4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4465 mg, 22,6 mmol, NR CAS 159635-49-1) en 9-BBN (45,3 ml, 22,6 mmol) durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió la solución en una solución de 4-bromo-3-fluorobenzotrifluoruro (5,0 g, 20,6 mmol, NR CAS 40161-54-4), Pd(dppf)Cl₂ (1514 mg, 2,06 mmol) y K₂CO₃ (5687 mg, 41,1 mmol) en DMF (50 ml) y agua (5 ml). Se calentó la mezcla resultante a 80 °C durante 5 h. Después de que se enfriara la mezcla hasta temperatura ambiente y se vertiera en agua, se ajustó el pH hasta 11 con solución de NaOH acuosa al 10 %, y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar un residuo, que se purificó además por cromatografía en columna (gel de sílice, PE:EtOAc = de 10:1 a 5:1) para dar el compuesto como un sólido amarillo claro (240 mg, 3,2 %). EM (ESI): m/z = 306 [M+H-56]⁺.

BB51a

50 Se agitó una mezcla de 4-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1000 mg, 2,62 mmol) y PtO₂ (100 mg, 0,440 mmol) en EtOAc (20 ml) a 20 °C durante 12 h en atmósfera de H₂ (1520 mmHg). Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto como un sólido amarillo claro (940 mg, 93,5 %). EM (ESI): m/z = 328,2 [M+H]⁺.

Etapa a) 2-bromo-1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno

55 Se agitó una mezcla de 2-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)benceno (5,5 g, 23,0 mmol, NR CAS 128-08-5), peróxido de benzoílo (835 mg, 3,45 mmol) y NBS (4,07 g, 23,01 mmol) en CCl₄ (50,0 ml, 23,0 mmol) a 70 °C durante 5 h. Se vertió la mezcla en agua (20 ml) y se extrajo dos veces con DCM (20 ml cada una). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto deseado como un aceite amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (7,1 g, 97 %).

Etapa b) 2-bromo-1-(dietoxifosforilmetil)-4-(trifluorometil)benceno

65 Se agitó una mezcla de 2-bromo-1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (7,1 g, 22,3 mmol) y fosfito de trietilo (30 ml) a 155 °C durante 5 h. Se concentró la mezcla a vacío para retirar fosfito de trietilo, se diluyó el residuo con agua (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (100 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas

con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (PE:EtOAc = de 100:1 a 10:1) para dar el compuesto como un aceite amarillo claro que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (8 g, 95,5 %).

5 Etapa c) 4-(2-bromo-4-(trifluorometil)benciliden)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 A una mezcla de 2-bromo-1-(dietoxifosforilmetil)-4-(trifluorometil)benceno (6,9 g, 18,4 mmol) en THF (100 ml) se le añadió hidruro de sodio (2,21 g, 55,2 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h, a continuación se añadió 1-Boc-4-piperidona (7,33 g, 36,79 mmol, NR CAS 79099-07-3) y se agitó la mezcla a 20 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en agua (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (100 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (PE:EA = de 100:1 a 50:1) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanquecino (4 g, 51,7 %). EM (ESI): m/z = 365,9 [M-56+H]⁺.

15 Etapa d) 4-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metilen]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 Se agitó una mezcla de 4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]metilen]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 4,76 mmol), ácido ciclopropilborónico (818 mg, 9,52 mmol, NR CAS 411235-57-9) y carbonato de potasio (1973 mg, 14,3 mmol) en DMF (10 ml) y agua (0,5 ml) a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 12 h. Se vertió la mezcla en agua (50 ml), se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por prep-HPLC para dar el compuesto como un aceite amarillo claro (1020 mg, rendimiento de un 56,2 %). EM (ESI): m/z = 326,0 [M-56+H]⁺.

25 **BB53a**

3-[(4-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

30 A una solución de N-Boc-3-hidroxipirrolidina (1,0 g, 5,34 mmol) y bromuro de 4-clorobencilo (1,32 g, 6,41 mmol) en ACN (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,48 g, 10,68 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 15 h. A continuación se concentró la mezcla y se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc (10 ml cada una). Se concentraron las capas orgánicas combinadas para dar el compuesto deseado como un aceite incoloro (326 mg, rendimiento de un 19,6 %) EM (ESI): m/z = 256,0 [M-56+H]⁺.

35 **Procedimiento D4**

BB70

3-[4-(trifluorometil)fenoxi]acetidina

40 A una solución de 3-[4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,58 mmol, BB70a) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1,0 ml, 0,950 mmol) a 25 °C, se agitó la reacción a esta temperatura durante 12 h. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo por medio de prep-HPLC para proporcionar el compuesto como un sólido incoloro (150 mg, 0,690 mmol, 43,8 %). EM (ESI): m/z = 218,1 [M+H]⁺.

45 **BB72a**

4-(4-cloro-3-ciclopropil-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

50 A una solución de 4-(3-bromo-4-cloro-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,28 mmol, BB90), carbonato de potasio (354 mg, 2,56 mmol) y ácido ciclopropilborónico (121 mg, 1,41 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) (187,28 mg, 0,260 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción y se diluyó el filtrado con EtOAc (30 ml), se lavó con agua y a continuación salmuera, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró.

55 Se purificó el residuo por columna en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de EtOAc del 5 % - 10 %-PE) para dar el compuesto como un aceite amarillo claro (220 mg, 48,9 %). EM (ESI): m/z = 296,1 [M-56+H]⁺.

BB73a

60 **4-(4-cloro-3-morfolino-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-(3-bromo-4-cloro-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,28 mmol, BB90), carbonato de cesio (834 mg, 2,56 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (159 mg, 0,260 mmol) y morfolina (112 mg, 1,28 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (187 mg, 0,260 mmol) y se agitó la mezcla a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción, se diluyó el filtrado con EtOAc (30 ml), se lavó con agua y a continuación salmuera, se secó la fase orgánica sobre

65

Na₂SO₄, y se concentró. Se purificó el residuo por columna en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de EtOAc del 5 % - 10 %-PE) para dar el compuesto deseado (360 mg, rendimiento de un 70,9 %) como un aceite amarillo claro. EM (ESI): m/z = 397,1 [M+H]⁺.

5 BB74a

4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 A una solución de 4-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 4,71 mmol, BB74b) en THF (40 ml) se le añadió metilítio (11,8 ml, 18,9 mmol) gota a gota a -70 °C. Se agitó la mezcla a -70 °C durante 1 h y a continuación se agitó a 20 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en agua helada (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada una). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío para proporcionar el compuesto como un sólido amarillo claro (780 mg, 46 %). EM (ESI): m/z = 260,1 [M-100+H]⁺.

15 BB75a

4-[2-ciano-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 A una solución de cianuro de cinc (2214 mg, 18,9 mmol) y 4-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1600 mg, 3,77 mmol, BB74b) en DMA (30 ml) se le añadió dppf (627 mg, 1,13 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,97 ml, 11,3 mmol), cinc en polvo (245 mg, 3,77 mmol) y Pd₂(dba)₃ (1036 mg, 1,13 mmol) a 20 °C, a continuación se agitó la mezcla a 140 °C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se filtró la mezcla. Se vertió el filtrado en agua (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada una). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (2,3 g, bruto). EM (ESI): m/z = 315,0 [M-56+H]⁺.

30 BB76a

4-(oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

35 A una solución de hexacloroetano (2,47 g, 10,4 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió trifenilfosfina (3,28 g, 12,5 mmol) y NEt₃ (4,65 ml, 33,4 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 5 min, a continuación se añadió 4-[2-[(3-hidroxi-4-piridil)amino]-2-oxo-etil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,4 g, 4,17 mmol) y se agitó a 80 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla para retirar tolueno, a continuación se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = de 10:1 a 1:0) para dar el compuesto como un aceite amarillo (814 mg, rendimiento de un 21 %). EM (ESI): m/z = 318,1 [M+H]⁺.

Etapa a) 4-[2-[(3-hidroxi-4-piridil)amino]-2-oxo-etil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

45 A una solución de 4-aminopiridin-3-ol (3,0 g, 27,3 mmol) y ácido 1-Boc-4-piperidilacético (7,95 g, 32,7 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió HOBt (6,26 g, 40,9 mmol), EDCI (6,34 g, 40,87 mmol) y NEt₃ (11,39 ml, 81,74 mmol). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 15 h. A continuación se concentró la mezcla, se tomó el residuo en agua (100 ml), y a continuación se extrajo tres veces con EtOAc (20 ml cada una). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía de fase inversa y se liofilizó para dar dos lotes del compuesto deseado. Lote 1 como un sólido incoloro (1,2 g, pureza de un 85 %, 11,1 %), y lote 2 como un sólido incoloro (520 mg, pureza de un 76,7 %, rendimiento de un 4,4 %). EM (ESI): m/z = 336,1 [M+H]⁺ para ambos lotes.

BB77

55 4-cloro-3-(2-piperidin-4-iletinil)piridina

Se preparó el intermedio BB77 de forma análoga a BB18, pero usando 3-bromo-4-cloro-piridina en la etapa a), para dar el compuesto del título como un sólido naranja. EM (ESI): m/z = 221,1 [M+H]⁺.

60 BB78

3-cloro-2-(2-piperidin-4-iletinil)piridina

65 Se preparó el intermedio BB78 de forma análoga a BB18, pero usando 2-bromo-3-cloro-piridina en la etapa a), para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. EM (ESI): m/z = 221,1 [M+H]⁺.

BB79**4-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)etnil]piperidina**

- 5 Se preparó el intermedio BB79 de forma análoga a BB18, pero usando 1-bromo-2-cloro-4-fluoro-benceno en la etapa a), para dar el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 238,1 [M+H]^+$.

BB8010 **4-[2-(3-clorofenil)etnil]piperidina**

Se preparó el intermedio BB80 de forma análoga a BB18, pero usando 1-bromo-3-clorobenceno en la etapa a), para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 220,2 [M+H]^+$.

15 **BB81****4-[2-(4-clorofenil)etnil]piperidina**

- 20 Se preparó el intermedio BB81 de forma análoga a BB18, pero usando 1-bromo-4-clorobenceno en la etapa a), para dar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo. EM (ESI): $m/z = 220,2 [M+H]^+$.

BB8225 **4-[2-(2-cloro-4-clorofenil)etnil]piperidina**

Se preparó el intermedio BB82 de forma análoga a BB18, pero usando 1-bromo-2,4-dicloro-benceno en la etapa a), para dar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo claro. EM (ESI): $m/z = 254,1 [M+H]^+$.

BB8330 **4-[2-(2-clorofenil)etnil]piperidin-4-ol**

- 35 Se preparó el intermedio BB83 de forma análoga a BB18, pero usando 4-etnil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (NR CAS 275387-83-2) en la etapa a), para dar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo. EM (ESI): $m/z = 218,1 [M-H_2O+H]^+$.

BB8440 **3-[2-(2-clorofenil)etnil]acetidina**

- A una solución de 3-[2-(2-clorofenil)etnil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,035 g, 0,120 mmol) en DCM (0,6 ml) se le añadió TFA (0,92,4 ml, 1,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla con DCM, se vertió en una solución de NaHCO_3 ac. saturada y se extrajo con DCM. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se evaporó y se secó además a alto vacío para dar el compuesto del título bruto (0,02 g, 87 %) como un aceite amarillo claro. EM (ESI): $m/z = 192,0 [M+H]^+$.

Etapa a) 3-[2-(2-clorofenil)etnil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 50 Se preparó el compuesto de forma análoga al intermedio BB18, pero usando 3-etnilacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (NR CAS 287193-01-5) en la etapa a), para dar el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 236,1 [M-56+H]^+$.

BB8555 **3-[2-(2,4-diclorofenil)etnil]acetidina**

- Se preparó el intermedio BB85 de forma análoga al intermedio BB84, pero usando 1-bromo-2,4-dicloro-benceno en la etapa a), para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro. EM (ESI): $m/z = 226,1 [M+H]^+$.

60

BB86**3-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)etnil]acetidina**

- 65 Se preparó el intermedio BB86 de forma análoga al intermedio BB84, pero usando 1-bromo-2-cloro-4-fluoro-benceno en la etapa a), para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. EM

(ESI): $m/z = 210,1 [M+H]^+$.

De forma análoga a BB9a se prepararon los siguientes componentes básicos a partir de los respectivos componentes básicos

5

N.º BB	Nombre sistemático	Materiales de partida	EM, m/z
BB54a	4-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	4-metilenpiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo 4-bromo-3-metilbenzotrifluoruro	302,1 $[M+H-56]^+$
BB55a	4-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	4-metilenpiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo 4-bromo-3-clorobenzotrifluoruro	322,0 $[M+H-56]^+$

De forma análoga a BB15a se prepararon los siguientes componentes básicos a partir de los respectivos componentes básicos.

N.º BB	Nombre sistemático	Materiales de partida	EM, m/z
BB49a	3-[(2-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Bromuro de 2-clorobencilo N-Boc-3-hidroxipirrolidina	256,0 $[M-56+H]^+$
BB50a	3-[(3-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Bromuro de 3-clorobencilo N-BOC-3-hidroxipirrolidina	256,0 $[M-56+H]^+$

10

De forma análoga a BB9 etapa a, se prepararon los siguientes componentes básicos a partir de los respectivos materiales de partida.

N.º BB	Nombre sistemático	Materiales de partida	EM, m/z
BB47a	3-[(2-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	2-clorofenol 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	256,0 $[M-56+H]^+$
BB52a	3-[(4-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	4-clorofenol 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	256,0 $[M-56+H]^+$
BB70a	3-[4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	4-(trifluorometil)fenol 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Usado sin purificación adicional
BB71a	4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	1-Boc-4-hidroxipiperidina 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol	324,0 $[M-56+H]^+$
BB74b	4-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	2-bromo-4-(trifluorometil)fenol 1-BOC-4-hidroxipiperidina	369,9 $[M-56+H]^+$
BB89a	3-[(3-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	3-clorofenol 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	256,0 $[M-56+H]^+$
BB90	4-(3-bromo-4-cloro-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	3-bromo-4-clorofenol 1-BOC-4-hidroxipiperidina	336,0 $[M-56+H]^+$

15

Procedimiento D5

BB51

4-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina; sal de ácido fórmico

20

A una mezcla de 4-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (940 mg,

2,45 mmol, BB51a) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (2,0 ml, 2,45 mmol). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla a vacío. Se purificó el residuo dos veces por prep-HPLC para proporcionar el compuesto deseado como una goma amarillo claro (111 mg, 12,4 %). EM (ESI): $m/z = 284,2$ $[M+H]^+$.

5 Etapa a) *2-bromo-1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno*

Se agitó una mezcla de 2-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)benceno (5,5 g, 23,0 mmol, NR CAS 128-08-5), peróxido de benzoilo (835 mg, 3,45 mmol) y NBS (4,07 g, 23,0 mmol) en CCl_4 (50,0 ml, 23,0 mmol) a 70 °C durante 5 h. Se vertió la mezcla en agua (20 ml) y se extrajo dos veces con DCM (20 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto como un aceite amarillo claro (7,1 g, 97 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa b) *2-bromo-1-(dietoxifosforilmetil)-4-(trifluorometil)benceno*

15 Se agitó una mezcla de 2-bromo-1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (7,1 g, 22,3 mmol,) y fosfito de trietilo (30,0 ml) a 155 °C durante 5 h. Se concentró la mezcla a vacío para retirar fosfito de trietilo. Se diluyó el residuo con agua (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (100 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (PE:EA = de 100:1 a 10:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (8 g, 21,3 mmol, 95,5 %) que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

Etapa c) *4-(2-bromo-4-(trifluorometil)benciliden)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

25 A una mezcla de 2-bromo-1-(dietoxifosforilmetil)-4-(trifluorometil)benceno (6,9 g, 18,4 mmol) en THF (100 ml) se le añadió NaH (2,21 g, 55,2 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h, a continuación se añadió 1-Boc-4-piperidona (7,33 g, 36,8 mmol, NR CAS 79099-07-3) y se agitó la mezcla a 20 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en agua (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (100 ml cada una). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (PE:EA = de 100:1 a 50:1) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanquecino (4 g, 9,52 mmol, 51,7 %). EM (ESI): $m/z = 365,9$ $[M-56+H]^+$.

Etapa d) *4-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

35 Se agitó una mezcla de 4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 4,76 mmol), ácido ciclopropilborónico (818 mg, 9,52 mmol, NR CAS 411235-57-9) y carbonato de potasio (1973 mg, 14,3 mmol) en DMF (10 ml) y agua (0,5 ml) a 80 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Se vertió la mezcla en agua (50 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por prep-HPLC para dar el compuesto como un aceite amarillo claro (1020 mg, rendimiento de un 56,2 %) EM (ESI): $m/z = 326,0$ $[M-56+H]^+$.

Etapa e) *4-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

45 Se agitó una mezcla de 4-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1000 mg, 2,62 mmol) y PtO_2 (100 mg, 0,440 mmol) en EtOAc (20 ml) a 20 °C durante 12 h en atmósfera de hidrógeno (1520 mmHg). A continuación, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto como un sólido amarillo claro (940 mg, rendimiento de un 93,5 %). EM (ESI): $m/z = 328,2$ $[M+H]^+$.

Procedimiento D6

50 **BB92**

N-metil-N-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-amina; sal trifluoroacetato

55 A una solución de 4-[N-metil-4-(trifluorometil)anilino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,420 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,1 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se purificó el residuo por pre-HPLC (en presencia de TFA) para dar el producto deseado como un sólido amarillo (120 mg, 77,0 %). EM (ESI): $m/z = 259,2$ $[M+H]^+$.

60 Etapa a) *4-[4-(trifluorometil)anilino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

A una solución de p-trifluorometilanilina (1,17 ml, 9,31 mmol, NR CAS 455-14-1) en DCM (30 ml) se le añadió AcOH (0,560 g, 9,31 mmol) y 1-BOC-4-piperidona (2,78 g, 14,0 mmol, NR CAS 79099-07-3). A continuación se añadió solución de BH_3/THF 1 M (27,9 ml, 27,9 mmol) con cuidado a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en solución de NH_4Cl acuosa saturada (30 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas dos veces con agua H_2O , y a

continuación salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar un residuo amarillo, que se purificó por columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc (de 20:1 a 5:1) para dar el producto deseado como un sólido blanco (2,0 g, 62,4 %). EM (ESI): m/z = 289,1 [M-56+H]⁺.

5 Etapa b) 4-[N-metil-4-(trifluorometil)anilino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de NaH (52,3 mg, 60,0 % en peso, 1,31 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 4-[4-(trifluorometil)anilino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,870 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 15 min, y a continuación se añadió yodometano (371 mg, 2,61 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (20 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc, se lavaron las capas orgánicas combinadas dos veces con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar un residuo amarillo claro, que se purificó por columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc (de 20:1 a 5:1) para dar el producto deseado como un sólido blanco (160 mg, 51,3 %). EM (ESI): m/z = 303,1 [M-56+H]⁺.

BB93

N-metil-N-(4-(trifluorometil)fenil)acetidin-3-amina (sal de ácido trifluoroacético)

20 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento D6 a partir de 3-[N-metil-4-(trifluorometil)anilino]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (48 %). EM (ESI): m/z = 231,1 [M+H]⁺.

Etapa a) 3-[4-(trifluorometil)anilino]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 A una solución de p-trifluorometilanilina (0,780 ml, 6,21 mmol, NR CAS 455-14-1), AcOH (1,86 g, 31,0 mmol) y 1-BOC-3-acetidinona (2,13 g, 12,4 mmol, NR CAS 398489-26-4) en EtOH (10 ml) se le añadió NaBH₃CN (1,95 g, 31,0 mmol) a 25 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución de NH₄Cl acuosa saturada (20 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas dos veces con H₂O y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar un residuo amarillo, que se purificó por columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc (de 10:1 a 5:1) para dar el producto deseado como un sólido blanco (340 mg, 17,3 %). EM (ESI): m/z = 261,1 [M-56+H]⁺.

Etapa b) 3-[N-metil-4-(trifluorometil)anilino]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

35 A una solución de 3-[4-(trifluorometil)anilino]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,950 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (45,5 mg, 60 % en peso, 1,14 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 15 min, y a continuación se añadió yodometano (404 mg, 2,85 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla de reacción en H₂O (20 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas tres veces con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar un residuo amarillo. Se purificó el residuo por columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc (de 10:1 a 5:1) para dar el producto deseado como un sólido blanco (310 mg, 98,9 %). EM (ESI): m/z = 275,2 [M-56+H]⁺.

Procedimiento D7

45 BB94

Clorhidrato de N-metil-N-(piperidin-4-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida

50 A una solución de 4-[metil-[2-[3-(trifluorometil)fenil]acetil]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,080 g, 200 µmol) en DCM (1 ml) se le añadió una solución de HCl 2 M en éter dietílico (999 µl, 2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche y a continuación se concentró a vacío para dar el compuesto del título (67 mg, 199 µmol) como un sólido blanquecino. EM (ESI): m/z = 301,2 [M+H]⁺.

Etapa a) 4-[metil-[2-[3-(trifluorometil)fenil]acetil]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

55 A una mezcla agitada de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético (105 mg, 513 µmol, NR CAS 351-35-9) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (195 mg, 513 µmol) y DIPEA (181 mg, 244 µl, 1,4 mmol). Después de 15 min de agitación, se añadió 4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,100 g, 467 µmol, NR CAS 147539-41-1) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con H₂O. Se concentró la fase orgánica para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de SiO₂ de 20 g, usando una mezcla de eluyentes de n-heptano y EtOAc (del 0 % al 100 %) para dar el compuesto deseado como un aceite amarillo claro (85 mg, 213 µmol). EM (ESI): m/z = 459,259 [M+CH₃CN+NH₄]⁺.

Procedimiento D8

65 BB194

3-(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)acetidina

A una solución de 3-(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,023 g, 0,057 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,088 ml, 1,14 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó la mezcla con DCM, se vertió en una solución de NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título bruto (0,007 g, 35 %) como un aceite incoloro. EM (ESI): m/z = 224,1 [M+H]⁺.

Etapa a) 3-(3-bromo-4-clorofenoxi)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

En un tubo sellado, se disolvieron 3-bromo-4-clorofenol (0,1 mg, 0,482 mmol) y 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,083 g, 0,482 mmol) en tolueno (1,5 ml). Se desgasificó el vial con argón, a continuación se añadió (tributilfosforaniliden)acetonitrilo (NR CAS 157141-27-0, 0,195 ml, 0,723 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se vertió en solución de NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 al 20 %/heptano para dar el compuesto del título (0,116 g, 53 %) como un aceite amarillo. EM (ESI): m/z = 308,1 [M-56+H]⁺.

Etapa b) 3-(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

En un vial de microondas, se mezclaron 3-(3-bromo-4-clorofenoxi)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,075 g, 0,165 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,021 g, 0,248 mmol) y K₂CO₃ (0,046 g, 0,331 mmol) en dioxano (1,6 ml). A continuación, se añadió agua (0,4 ml) seguido de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,012 g, 0,016 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 130 °C en irradiación de microondas durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 al 10 %/heptano para dar el compuesto del título (0,023 g, 43 %) como un aceite incoloro. EM (ESI): m/z = 268,2 [M-56+H]⁺.

Procedimiento D9**BB197****3-(2-cloro-3-ciclopropilfenoxi)acetidina, sal trifluoroacetato**

A una solución de 3-(2-cloro-3-ciclopropilfenoxi)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,310 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió TFA (0,25 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla a vacío para dar el compuesto del título bruto (0,083 g, rendimiento de un 80 %) como un aceite marrón oscuro. EM (ESI): m/z = 224,6 [M+H]⁺.

Etapa a) 3-(3-bromo-2-cloro-fenoxi)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,5 g, 2,89 mmol) y 3-bromo-2-cloro-fenol (0,5 g, 2,41 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron PPh₃ (0,948 g, 3,62 mmol) seguido de azodicarboxilato de dietilo (0,47 ml, 3,62 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se purificó la mezcla por HPLC de fase inversa para dar el producto del título (0,4 g, 46 %) como un aceite amarillo claro. EM (ESI): m/z = 308,3 [M-56+H]⁺.

Etapa b) 3-(2-cloro-3-ciclopropilfenoxi)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

En un tubo sellado, se mezclaron ácido ciclopropilborónico (0,071 g, 0,830 mmol), 3-(3-bromo-2-cloro-fenoxi)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,2 g, 0,550 mmol) y Na₂CO₃ (0,117 g, 1,1 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). A continuación, se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,040 g, 0,060 mmol) y se agitó la mezcla a 110 °C durante 12 horas. Se purificó la mezcla por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0,12 g, 67 %) como un aceite amarillo claro. EM (ESI): m/z = 268,1 [M-56+H]⁺.

Procedimiento D10**BB202****5-(4-piperidiloxi)-2-(trifluorometil)benzonitrilo, trifluoroacetato**

A una solución de 4-[3-ciano-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,05 g, 0,140 mmol) en

DCM (1,5 ml) se le añadió TFA (0,2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se concentró la mezcla a vacío para dar el compuesto del título bruto (0,051 g, 98 %) como un aceite marrón claro. EM (ESI): $m/z = 271,6$ $[M+H]^+$.

5 Etap a) 4-[3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-bromo-4-(trifluorometil)fenol (0,5 g, 2,54 mmol) y 1-Boc-4-hidroxipiperidina (0,512 g, 2,54 mmol) en THF (8,5 ml) se le añadieron PPh_3 (1 g, 3,82 mmol) seguido de azodicarboxilato de dietilo (0,665 g, 3,82 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se purificó la mezcla por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc 5:1 para dar el compuesto del título (0,5 g, 47 %) como un aceite amarillo claro. EM (ESI): $m/z = 370,2$ $[M-56+H]^+$.

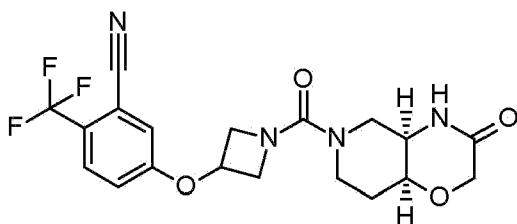
15 Etap a b) 4-[3-ciano-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

En un tubo sellado, se mezclaron 4-[3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 0,470 mmol), $Zn(CN)_2$ (0,111 g, 0,940 mmol), CuI (0,09 g, 0,470 mmol) en DMF (10 ml). A continuación, se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,109 g, 0,090 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 130 °C durante 16 horas. Se purificó la mezcla por HPLC de fase inversa para dar el producto del título (0,05 g, 29 %) como un aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 315,5$ $[M-56+H]^+$.

20 Procedimiento E

Ejemplo 263

25 **(+)-5-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil]acetidin-3-il]oxi-2-(trifluorometil)benzonitrilo**

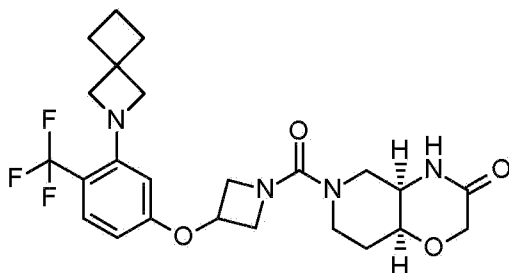


30 En un tubo sellado, se mezclaron (+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona (BB 205, 0,2 g, 0,420 mmol), $Zn(CN)_2$ (0,098 g, 0,840 mmol), Zn (0,027 g, 0,420 mmol), dppf (0,232 g, 0,420 mmol), base de Hünig (0,108 g, 0,840 mmol) en DMA (10 ml) y se desgasificó la mezcla. A continuación, se añadió $Pd_2(dba)_3$ (76,59 mg, 0,080 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 130 °C durante 16 h. Se purificó la mezcla por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0,055 g, 30 %) como un sólido amarillo claro. EM (ESI): $m/z = 425,3$ $[M+H]^+$.

35 Procedimiento F

40 Ejemplo 265

(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona



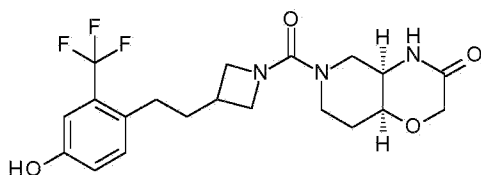
45 En un tubo sellado, se mezclaron (+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]o

xacin-3-ona (BB203, 0,2 g, 0,420 mmol), 2-azaespiro[3.3]heptano (NR CAS 665-04-03, 0,117 g, 0,630 mmol), BINAP (0,052 g, 0,080 mmol) y K_2CO_3 (0,173 g, 1,25 mmol) en DMF (10 ml) y se desgasificó la mezcla. A continuación, se añadió $Pd_2(dba)_3$ (76,59 mg, 0,080 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 110 °C durante 16 horas. Se separó por filtración la mezcla de reacción, se diluyó el filtrado con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0,06 g, 29 %) como un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 495,1 [M+H]^+$.

Procedimiento G

Ejemplo 293

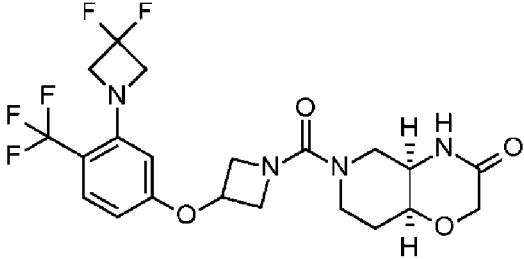
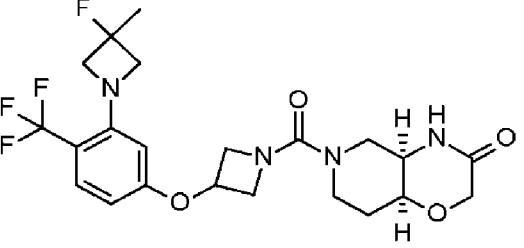
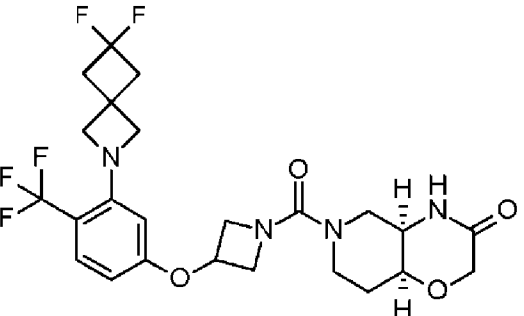
(4aR,8aS)-6-(3-(4-hidroxi-2-(trifluorometil)fenetil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona

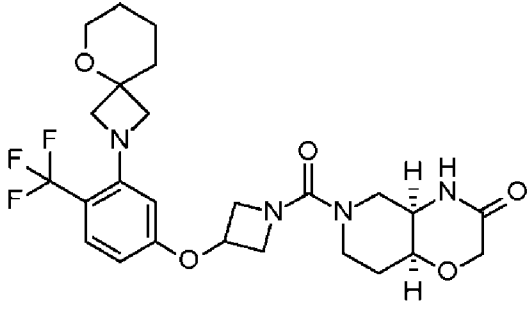
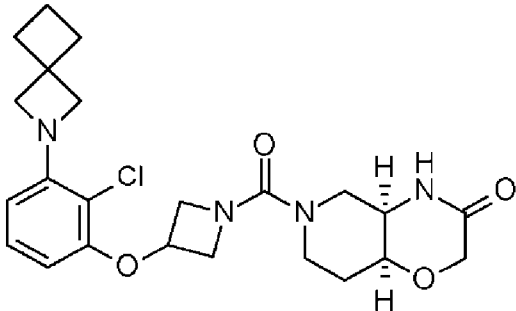
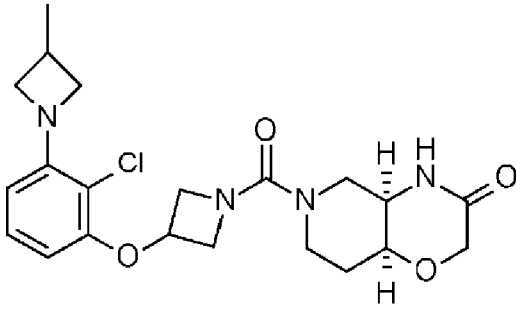


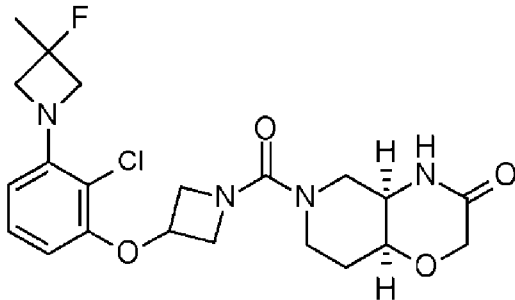
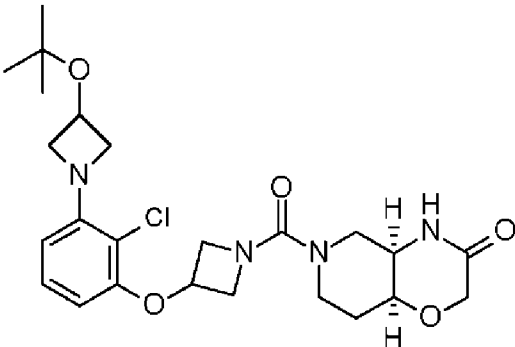
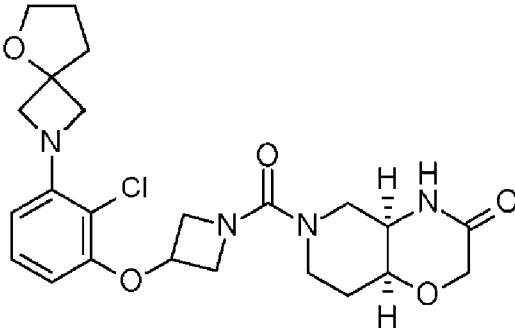
Se añadió tribromuro de boro (11,3 mg, 4,29 μ l, 45,3 μ mol) a una solución enfriada de (4aR,8aS)-6-(3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenetil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona (ejemplo 216, 20 mg, 45,3 μ mol) en DCM (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ acuosa y se extrajo la mezcla con AcOEt. Se separaron las capas, se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiró el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto por HPLC prep. para dar el compuesto del título (19 %) como un sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 427,2 [M+H]^+$.

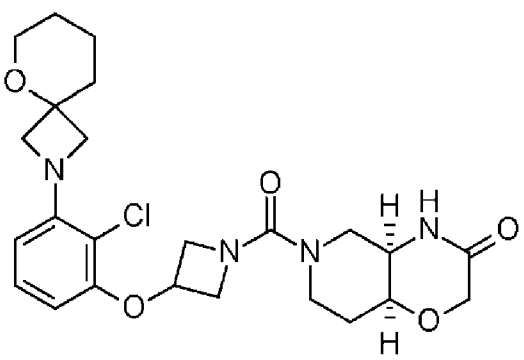
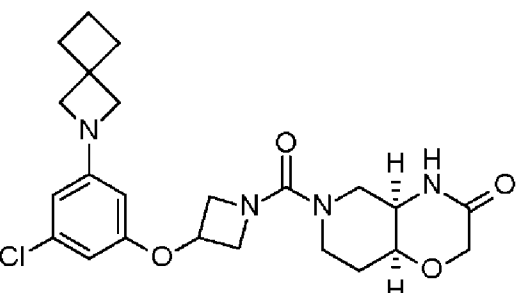
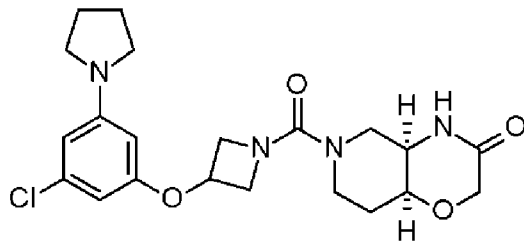
Se prepararon los siguientes ejemplos enumerados en la tabla a continuación de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 265 usando los intermedios y/o compuestos disponibles comercialmente indicados y usando el procedimiento de purificación mencionado tal como HPLC de fase inversa o cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

Ej.	Nombre sistemático/estructura	Intermedios	EM, m/z
266	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(3-metilacetidin-1-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona	BB203 BH66 y clorhidrato de 3-metilacetidina (NR CAS 935669-28-6)	469,2 [M+H] ⁺

Ej.	Nombre sistemático/estructura	Intermedios	EM, m/z
267	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB203 y clorhidrato de difluoroacetidina (NR CAS 288315-03-7)	491,2 [M+H] ⁺
268	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(3-fluoro-3-metil-acetidin-1-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB203 y clorhidrato de 3-fluoro-3-metil-acetidina (NR CAS 1427379-42-7)	487,3 [M+H] ⁺
269	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(6,6-difluoro-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB203 y 6,6-difluoro-2-azaespiro[3.3]heptano (NR CAS 1354952-05-8)	531,1 [M+H] ⁺

Ej.	Nombre sistemático/estructura	Intermedios	EM, m/z
270	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(5-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB203 y 5-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano (NR CAS 138387-19-6)	525,3 [M+H]⁺
271	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-2-cloro-fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	Ejemplo 258 y 2-azaespiro[3.3]heptano (NR CAS 665-04-03)	461,1 [M+H]⁺
272	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-3-(3-metilacetidin-1-il)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	Ejemplo 258 y clorhidrato de 3-metilacetidina (NR CAS 935669-28-6)	435,1 [M+H]⁺

Ej.	Nombre sistemático/estructura	Intermedios	EM, m/z
273	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-3-(3-fluoro-3-metil-acetidin-1-il)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	Ejemplo 258 y clorhidrato de 3-fluoro-3-metil-acetidina (NR CAS 1427379-42-7)	453,2 [M+H] ⁺
274	(+)-(4aR,8aS)-6-(3-(3-(3-(<i>tert</i>-butoxi)acetidin-1-il)-2-clorofenoxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona 	Ejemplo 258 y 3- <i>tert</i> -butoxiacetidina (NR CAS 1147530-63-9)	493,2 [M+H] ⁺
275	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-3-(5-oxa-2-azaespiro[3,4]octan-2-il)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	Ejemplo 258 y 5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano (NR CAS 145309-24-6)	477,2 [M+H] ⁺

Ej.	Nombre sistemático/estructura	Intermedios	EM, m/z
276	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-3-(5-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	Ejemplo 258 y 5-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano (NR CAS 138387-19-6)	491,2 [M+H]⁺
277	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-5-cloro-fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB204 y 2-azaespiro[3.3]heptano (NR CAS 665-04-03)	461,3 [M+H]⁺
278	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-(3-cloro-5-pirrolidin-1-il-fenoxi)acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona 	BB204 y pirrolidina	435,3 [M+H]⁺

De forma análoga a los procedimientos descritos en el presente documento anteriormente, se prepararon los siguientes componentes básicos a partir del respectivo material de partida indicado en la tabla a continuación.

N.º BB	Nombre sistemático	Material de partida	Procedimiento	EM, m/z
--------	--------------------	---------------------	---------------	---------

N.º BB	Nombre sistemático	Material de partida	Procedimiento	EM, m/z
BB47	3-[(2-clorofenoxi)metil]pirrolidina ; sal clorhidrato	3-[(2-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB47a	D3	212,1 [M+H] ⁺
BB48	4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina; sal de ácido fórmico	4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB48a	D2	262,1 [M+H] ⁺
BB49	3-[(2-clorofenil)metoxi]pirrolidina ; sal clorhidrato	3-[(2-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB49a	D3	212,1 [M+H] ⁺
BB50	3-[(3-clorofenil)metoxi]pirrolidina ; sal clorhidrato	3-[(3-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB50a	D3	212,1 [M+H] ⁺
BB52	3-[(4-clorofenoxi)metil]pirrolidina ; sal clorhidrato	3-[(4-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB52a	D3	212,1 [M+H] ⁺
BB53	3-[(4-clorofenil)metoxi]pirrolidina ; sal de ácido fórmico	3-[(4-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB53a	D2	Usado sin purificación adicional
BB54	4-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina; sal de ácido fórmico	4-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB54a	D2	258,2 [M+H] ⁺
BB55	4-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina; sal trifluoroacetato	4-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB55a	D1	278,0 [M+H] ⁺
BB71	4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]piperidina; sal clorhidrato	4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB71a	D3	280,0 [M+H] ⁺
BB72	4-(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)piperidina; sal trifluoroacetato	4-(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB72a	D1	Usado sin purificación adicional
BB73	Clorhidrato de 4-[2-cloro-5-(4-piperidiloxi)fenil]morfolino	4-(4-cloro-3-morfolino-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB73a	D3	Usado sin purificación adicional
BB74	4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidina; sal trifluoroacetato	4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB74a	D1	260,2 [M+H] ⁺
BB75	2-(4-piperidiloxi)-5-(trifluorometil)benzonitrilo	4-[2-ciano-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB75a	D4	271,1 [M+H] ⁺
BB76	2-(4-piperidilmetil)oxazolo[5,4-c]piridina; sal trifluoroacetato	4-(oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB76a	D1	218,1 [M+H] ⁺
BB89	3-[(3-clorofenoxi)metil]pirrolidina ; sal clorhidrato	3-[(3-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB89a	D3	212,1 [M+H] ⁺
BB192	4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidina; sal clorhidrato	4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	D3	264,2 [M+H] ⁺

N.º BB	Nombre sistemático	Material de partida	Procedimiento	EM, m/z
BB193	4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidina; sal clorhidrato	4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	D3	280,1 [M+H] ⁺
BB195	4-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]piperidina; sal clorhidrato	4-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	D8	280,1 [M+H] ⁺
BB196	3-(3-bromo-2-cloro-fenoxi)acetidina; sal trifluoroacetato	3-(3-bromo-2-cloro-fenoxi)acetidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	D1	263,0 [M+H] ⁺
BB198	3-[3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidina; sal trifluoroacetato	3-[3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	D9	296,4 [M+H] ⁺
BB199	3-[3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidina; sal trifluoroacetato	3-[3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	D9	258,1 [M+H] ⁺
BB200	3-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidina; sal trifluoroacetato	3-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	D1	252,5 [M+H] ⁺
BB201	3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)acetidina; sal trifluoroacetato	3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)acetidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	D1	263,9 [M+H] ⁺
BB205	3-(3-bromo-4-cloro-fenoxi)acetidina; sal trifluoroacetato	3-(3-bromo-4-clorofenoxi)acetidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	D1	263,9 [M+H] ⁺

BB91**4-[[2-pirrolidin-1-il-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina; sal de ácido fórmico**

Se agitó una solución de 4-[[2-pirrolidin-1-il-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,21 mmol) en HCl 6 M en solución de MeOH (10,0 ml) a 20 °C durante 1 h. Se concentró la mezcla a vacío, se purificó por columna de fase inversa para dar el compuesto del título como un aceite naranja (84,4 mg, rendimiento de un 21,8 %). EM (ESI): m/z = 313,2 [M+H]⁺.

Etapa a) 4-[[2-pirrolidin-1-il-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (800 mg, 1,90 mmol; BB51, etapa c), pirrolidina (163 mg, 2,28 mmol), Ruphos (4,25 mg, 0,010 mmol) y *tert*-butoxido de potasio (320 mg, 2,86 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadió acetato de paladio(II) (1,28 mg, 0,010 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 15 h en atmósfera de N₂. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío para retirar tolueno. Se diluyó la mezcla con H₂O (40 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (40 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE / EtOAc = de 1:0 a 8:1) para dar el compuesto como un aceite amarillo claro (552 mg, 1,34 mmol, 36,7 %) EM (ESI): m/z = 411,1 [M+H]⁺.

Etapa b) 4-[[2-pirrolidin-1-il-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 4-[[2-pirrolidin-1-il-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (525 mg, 0,660 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd/C húmedo (~52 mg) y se agitó la mezcla a 20 °C en atmósfera de H₂ (balón) durante 1 h. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío para dar el compuesto deseado como un aceite incoloro (500 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

BB95**3-[2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]etil]acetidina; 4-metilbencenosulfonato**

A una solución de 3-[2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato (50 mg, 144 µmol, eq: 1) en EtOAc

(0,8 ml) se le añadió ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado (29,7 mg, 173 μ mol, eq: 1,2) y se calentó la mezcla a reflujo durante 1,5 horas. Se dejó que la solución incolora transparente se enfriara hasta TA. No se produjo precipitación. Se evaporó la solución para dar el producto deseado como una espuma incolora. EM (ESI): m/z = 248,1 [M-TsOH+H]⁺.

Etapa a) 3-[(E)-2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]etenil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución helada de (2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)fosfonato de dietilo (300 mg, 955 μ mol) en THF (2 ml) se le añadió hidruro de sodio al 55 % en aceite de vaselina (41,7 mg, 955 μ mol) y se agitó la mezcla a esta temperatura durante 30 minutos. A la mezcla marrón claro se le añadió gota a gota una solución de 3-formilacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (177 mg, 955 μ mol) en THF (1 ml). Esto dio lugar a una decoloración inmediata de la mezcla de reacción. Se continuó la agitación durante 1 hora a temperatura de baño de hielo seguido de agitación a TA durante 1,5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y acetato de etilo y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas una vez con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se trató con gel de sílice y se evaporó. Se purificó el compuesto por cromatografía en gel de sílice en una columna de 12 g usando un sistema de MPLC eluyendo con un gradiente de *n*-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 25:75) para obtener el compuesto deseado como un sólido incoloro (0,108 g; 32,8 %). EM (ESI): m/z = 290,2 [M-56+H]⁺.

Etapa b) 3-[2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (E)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (105 mg, 304 μ mol) en MeOH (1 ml) y acetato de etilo (1 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (11 mg, 304 μ mol) y se agitó la mezcla en una atmósfera de hidrógeno a 1,7 bar y TA durante 30 minutos. Se filtró la suspensión. Se evaporó el filtrado para obtener el compuesto deseado como un aceite incoloro (0,104 g; 98,5 %). EM (ESI): m/z = 292,2 [M-56+H]⁺.

BB96

Clorhidrato de 4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)acepano

A una solución de 4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)acepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (620 mg, 1,73 mmol) en DCM (7,5 ml) se le añadió HCl en éter 2 M (10 ml, 20 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Se concentró la mezcla a vacío, se recogió el material bruto como un sólido blanco (490 mg, 1,67 mmol, 96,1 %) y se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM (ESI): m/z : 258,2 [M+H]⁺

Etapa a) 4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)acepan-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de sulfonación de cuatro bocas de 25 ml en argón, se disolvió 4-(hidroximetil)acepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (480 mg, 2,09 mmol) en THF (10 ml). Posteriormente, se añadieron 2-cloro-4-fluorofenol (337 mg, 251 μ l, 2,3 mmol) y trifenilfosfina (604 mg, 2,3 mmol) y se agitó la solución transparente durante 5 min a TA. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió DEAD (401 mg, 365 μ l, 2,3 mmol) en porciones durante 10 min. Se agitó la mezcla durante 1 h a 0 °C, a continuación durante la noche a TA. Se tomó la mezcla en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2x25 ml), se lavó la fase orgánica con NaOH 1 M (3x25 ml), salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en *n*-heptano/éter dietílico y se agitó la mezcla durante 30 min, se filtró el precipitado de TPPO y se concentró el producto bruto a vacío. Se adsorbió el material bruto en Isolute® y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc del 0 – 30 %/heptano) sobre gel de sílice (50 g) para dar el producto deseado (630 mg, 1,76 mmol, 84,1 %) como un aceite amarillo. CL-EM (ESI): m/z : 302,1 [M-56+H]⁺

BB97

Clorhidrato de 4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]acepano

A una solución de 4-(4-(trifluorometil)bencil)acepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (88 mg, 246 μ mol, eq: 1) en DCM (1,5 ml) se le añadió HCl en éter 2 M (3,08 ml, 6,16 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a vacío, se recogió el material bruto como un sólido blanco (71 mg, 0,24 mmol, 98,2 %) y se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM (ESI): m/z : 258,2 [M+H]⁺

Etapa a: bromuro de trifenil(4-(trifluorometil)bencil)fosfonio

Se disolvieron trifenilfosfina (1,84 g, 7 mmol) y 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (1,61 g, 6,74 mmol) en xileno (35 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo a 155 °C durante 3,5 h y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se recogió el sólido cristalino blanco precipitado por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a vacío. Se obtuvo el compuesto final (3,30 g, 6,58 mmol, rendimiento de un 97,7 %) como un polvo blanco y se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM (ESI): m/z : 421,2 [M+H]⁺

Etapa b: (E)-4-(4-(trifluorometil)benciliden)acepan-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se enfrió una suspensión de hidruro de sodio (88,6 mg, 2,22 mmol) en DMF (7,5 ml) en un baño de hielo, a continuación se añadió bromuro de trifenil(4-(trifluorometil)bencil)fosfonio (1,11 g, 2,22 mmol). Se agitó la suspensión a 0 °C durante 5 min, a continuación durante 25 min a TA. Se añadió 4-oxoacepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (315 mg, 1,48 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 80 °C durante 28 h. Se concentró la mezcla a vacío, se diluyó con agua (50 ml) y EtOAc (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 30 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con agua, solución de LiCl al 10 %, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se trató el aceite residual con Et₂O para precipitar el trifenilfosfóxido que se separó por filtración. Se concentró la solución a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc del 0 – 35 %/heptano) sobre gel de sílice (50 g) para dar el producto deseado (92 mg, 259 µmol, rendimiento de un 17,5 %) como un aceite amarillo. CL-EM (ESI): m/z: 300,2 [M-56+H]⁺

Etapas c: 4-(4-(trifluorometil)bencil)acepan-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió una solución de (E)-4-(4-(trifluorometil)benciliden)acepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (90 mg, 253 µmol) en MeOH (2,5 ml). Se evacuó el recipiente de reacción y se volvió a llenar con argón 5 veces. En argón, se añadió Pd-C (13,5 mg, 12,7 µmol) y se reemplazó la atmósfera con hidrógeno tres veces. Se agitó la reacción en una atmósfera de hidrógeno a 1 bar durante 24 h. Se reemplazó la atmósfera con argón y se filtró la mezcla de reacción sobre una almohadilla de Dicalite. Se lavó la torta de filtro con metanol. Se concentró el filtrado a vacío para dar el producto deseado (89 mg, 249 µmol, rendimiento de un 98,3 %) como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional. CL-EM (ESI): m/z: 302,2 [M-56+H]⁺

BB98

2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)acetidina

Se disolvió 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 299 µmol) en DCM (2 ml) y se añadió TFA (273 mg, 184 µl, 2,39 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío para proporcionar 110 mg de un sólido amarillo claro (96 %). EM (ESI): m/z = 268,1 [M+H]⁺.

Etapas a) 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un tubo de vidrio de 20 ml, a una solución de 2-cloro-4-(trifluorometil)bencenotiol (440 mg, 2,07 mmol) en THF seco (6 ml) se le añadió solución de *terc*-butoxido de potasio 1 M en THF (2,17 ml, 2,17 mmol) y se agitó la mezcla de reacción amarilla a TA durante 15 min seguido de la adición de 3-bromoacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (489 mg, 2,07 mmol). A continuación se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h y durante la noche a 70 °C. Se diluyó la reacción bruta con EtOAc y se extrajo con H₂O, se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía (SiO₂, n-heptano/EtOAc (del 0 al 40 % durante 40 min), proporcionó el producto como un aceite viscoso (467 mg, 61 %). EM (ESI): m/z = 312,1 [M-56]⁺.

BB99

2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)acetidina

Se disolvió 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 250 µmol) en DCM y se añadió TFA (228 mg, 154 µl, 2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 8 h. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo claro (102 mg, 98 %). EM (ESI): m/z = 300,0 [M+H]⁺.

Etapas a) 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un tubo de vidrio de 20 ml, a una solución de 2-cloro-4-(trifluorometil)bencenotiol (440 mg, 2,07 mmol) en THF seco (6 ml) se le añadió solución de *terc*-butoxido de potasio 1 M en THF (2,17 ml, 2,17 mmol) y se agitó la mezcla de reacción amarilla a TA durante 15 min seguido de la adición de 3-bromoacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (489 mg, 2,07 mmol). A continuación se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h y durante la noche a 70 °C. Se diluyó la reacción bruta con EtOAc y se extrajo con H₂O, se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (SiO₂, n-heptano / EtOAc (del 0 al 40 % durante 40 min) para proporcionar el producto deseado como un aceite viscoso (467 mg, 61 %). EM (ESI): m/z = 312,1 [M-56+H]⁺.

Etapas b) 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió mCPBA (347 mg, 1,41 mmol) en una porción a una solución agitada de 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (345 mg, 938 µmol) en DCM (6 ml) en un

baño de hielo. Se agitó la reacción a TA durante 20 min. Se vertió la mezcla de reacción en 5 ml de solución de Na₂CO₃ saturado y se extrajo dos veces con DCM (20 ml cada una). Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por HPLC preparativa (YMC-Triart C18, ACN / H₂O + HCOOH al 0,1 %) para proporcionar el producto como un polvo blanco (253 mg, 67,5 %) EM (ESI): m/z = 344,0 [M-56+H]⁺.

BB100

2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfinil)acetidina

Se disolvió 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfinil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 130 µmol) en DCM (1,5 ml), se añadió TFA (149 mg, 100 µl, 1,3 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 8 h. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío para proporcionar el compuesto como un sólido blanco (51 mg, 98 %). EM (ESI): m/z = 284,1 [M+H]⁺.

Etapas a) 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se preparó el compuesto de forma análoga a BB99, etapa a, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas b) 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfinil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se aisló el intermedio sulfóxido de la síntesis del componente básico de sulfona BB99, etapa b. Se obtuvo el producto como un polvo liofilizado blanco (50 mg, 13,9 %) EM (ESI): m/z = 328,1 [M-56+H]⁺.

BB101

2,2,2-trifluoroacetato de 3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)metil)acetidina

A una solución de 3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)metil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,200 g, 524 µmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (478 mg, 323 µl, 4,19 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío para proporcionar el compuesto como un aceite amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (267 mg). EM (ESI): m/z = 282,2 [M+H]⁺.

Etapas a) 3-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilmetil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 2-cloro-4-(trifluorometil)bencenotiol (0,400 g, 1,88 mmol) en THF seco (6 ml) se le añadió solución de *terc*-butóxido de potasio 1 M en THF (1,98 ml, 1,98 mmol) y se agitó la mezcla de reacción turbia a TA durante 15 min seguido de la adición de 3-(bromometil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (471 mg, 1,88 mmol). A continuación se agitó la mezcla de reacción a TA durante 19 h. Se diluyó la reacción bruta con EtOAc y se extrajo con solución de NaHCO₃ ac. 1 M, se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (762 mg). EM (ESI): m/z = 326,1 [M-56+H]⁺.

BB102

2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)sulfonyl)acetidina

Se disolvió 3-((2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)metilsulfonyl)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,047 g, 118 µmol) en DCM (0,5 ml) y se añadió TFA (108 mg, 72,9 µl, 946 µmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío para proporcionar el compuesto como un aceite amarillo (56 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): m/z = 298,2 [M+H]⁺.

Etapas a) 3-((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)tio)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-mercaptoacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,400 g, 2,11 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió solución de *terc*-butóxido de potasio 1 M en THF (2,22 ml, 2,22 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 15 min seguido de la adición de 2-(bromometil)-1-fluoro-3-(trifluorometil)benceno (NR CAS 239087-08-2). A continuación se agitó la mezcla de reacción a TA durante 14 h. Se diluyó la reacción bruta con EtOAc y se extrajo con solución de NaHCO₃ ac. 1 M, se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el producto bruto (805 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): m/z = 310,2 [M-56+H]⁺.

Etapas b) 3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metilsulfonyl]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (283 mg, 1,64 mmol) en una porción a una solución agitada de 3-((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)tio)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,300 g, 821 μ mol) en DCM (5 ml) en un baño de hielo. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 15 min y se vertió en 5 ml de solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo dos veces con DCM (10 ml cada una). Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 % al 100 % en n-heptano) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (47 mg, 15 %). EM (ESI): m/z = 415,1 [M+NH₄]⁺.

BB103

2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)sulfinil)acetidina

Se disolvió 3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metilsulfinil]acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,086 g, 225 μ mol) en DCM (1 ml) y se añadió TFA (206 mg, 139 μ l, 1,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío para proporcionar el compuesto como un aceite amarillo (93 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): m/z = 282,2 [M+H]⁺.

Etap a) 3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metilsulfinil]acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se aisló el intermedio sulfóxido de la síntesis de BB102, etapa b, como un aceite incoloro (86 mg, 28 %). EM (ESI): m/z = 404,1 [M+Na]⁺.

BB104

2,2,2-trifluoroacetato de 3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)metil)acetidina

Se disolvió 3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)metil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,145 g, 350 μ mol) en DCM (2 ml) y se añadió TFA (320 mg, 216 μ l, 2,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío para proporcionar el compuesto como un aceite amarillo (181 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): m/z = 314,1 [M+H]⁺.

Etap a) 3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)metil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (352 mg, 1,57 mmol) en porciones a una solución agitada de 3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)metil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (BB101, etapa a) (0,300 g, 786 μ mol) en DCM (5 ml) en un baño de hielo. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 15 min y se vertió en 5 ml de solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo dos veces con DCM (10 ml cada una). Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 % al 100 % en n-heptano) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (145 mg, 45 %). EM (ESI): m/z = 314,0 [M-56+H]⁺.

BB105

2,2,2-trifluoroacetato de 3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfinil)metil)acetidina

Se disolvió 3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfinil)metil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,086 g, 216 μ mol) en DCM (1 ml) y se añadió TFA (197 mg, 133 μ l, 1,73 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío para proporcionar el compuesto como un aceite amarillo (99 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): m/z = 298,1 [M+H]⁺.

Etap a) 3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfinil)metil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se aisló el intermedio sulfóxido de la síntesis de BB104, etapa a. Se obtuvo el producto deseado como un aceite amarillo (80 mg, 25,6 %). EM (ESI): m/z = 398,1 [M+H]⁺.

BB106

2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)tio)acetidina

A una solución de 3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)tio)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,282 g, 772 μ mol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (880 mg, 595 μ l, 7,72 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (302 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): m/z = 266,2 [M+H]⁺.

Etap a) 3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metilsulfanil]acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 A una solución de 3-mercaptoacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,200 g, 1,06 mmol) en THF seco (2 ml) se le añadió solución de *tert*-butóxido de potasio 1 M en THF (1,11 ml, 1,11 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 15 min seguido de la adición de 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (272 mg, 1,06 mmol, NR CAS 239087-07-1). A continuación se agitó la mezcla de reacción a TA durante 14 h. Se diluyó la reacción bruta con EtOAc y se extrajo con solución de NaHCO₃ ac. 1 M, se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre NaSO₄ y se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 % al 80 % en n-heptano) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (288 mg, 75 %). EM (ESI): m/z = 310,2 [M-56+H]⁺.
- 10 De forma análoga a BB84, se prepararon los siguientes intermedios a partir de los respectivos materiales de partida disponibles comercialmente.

N.º BB	Nombre sistemático	Material de partida	EM, m/z
BB107	3-[2-(2,6-diclorofenil)etnil]acetidina	1,3-dicloro-2-yodobenceno	226,1 [M+H] ⁺
BB108	3-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etnil]acetidina	1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno	244,2 [M+H] ⁺
BB109	3-[2-(2,6-difluorofenil)etnil]acetidina	1,3-difluoro-2-yodobenceno	194,2 [M+H] ⁺
BB110	3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etnil]acetidina	4-bromo-2-cloro-1-(trifluorometil)benceno	260,2 [M+H] ⁺
BB111	3-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)etnil]acetidina	2-bromo-1-cloro-3-fluorobenceno	210,1 [M+H] ⁺
BB112	3-[2-(2-cloro-4-ciclopropil-fenil)etnil]acetidina	1-bromo-2-cloro-4-ciclopropilbenceno	232,2 [M+H] ⁺
BB113	3-[2-(2-metoxifenil)etnil]acetidina	1-bromo-2-metoxibenceno	188,2 [M+H] ⁺
BB114	3-[2-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]etnil]acetidina	4-cloro-1-yodo-2-(trifluorometil)benceno	260,1 [M+H] ⁺
BB115	3-[2-(3-clorofenil)etnil]acetidina	1-bromo-3-clorobenceno	192,1 [M+H] ⁺
BB116	3-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etnil]acetidina	1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno	242,2 [M+H] ⁺
BB117	3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etnil]acetidina	1-bromo-4-(trifluorometil)benceno	226,2 [M+H] ⁺
BB118	3-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)etnil]acetidina	1-bromo-3-fluoro-2-metilbenceno	190,2 [M+H] ⁺
BB119	3-[2-(2,6-dimetilfenil)etnil]acetidina	2-yodo-1,3-dimetilbenceno	186,2 [M+H] ⁺
BB120	3-[2-[2-(trifluorometoxi)fenil]etnil]acetidina	1-bromo-2-(trifluorometoxi)benceno	242,2 [M+H] ⁺
BB121	3-[2-(2-bromofenil)etnil]acetidina	1-bromo-2-yodobenceno	236,1 [M+H] ⁺
BB122	3-[2-(2-cloro-3-fluoro-fenil)etnil]acetidina	1-bromo-2-cloro-3-fluorobenceno	210,1 [M+H] ⁺
BB123	3-[2-(o-tolil)etnil]acetidina	1-bromo-2-metilbenceno	172,2 [M+H] ⁺
BB124	3-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)etnil]acetidina	4-cloro-2-fluoro-1-yodobenceno	210,1 [M+H] ⁺

BB125	3-[2-[2-(difluorometoxi)fenil]etnil]acetidina	1-(difluorometoxi)-2-yodobenceno	224,2 [M+H] ⁺
BB126	2-[2-(acetidin-3-il)etnil]-3-clorobenzonitrilo	2-bromo-3-clorobenzonitrilo	217,2 [M+H] ⁺
BB127	3-[2-[4-(difluorometoxi)fenil]etnil]acetidina	1-(difluorometoxi)-4-yodobenceno	224,2 [M+H] ⁺
BB128	1-[4-[2-(acetidin-3-il)etnil]fenil]ciclopropanocarbo nitrilo	1-(4-bromofenil)ciclopropano-1-carb onitrilo	223,2 [M+H] ⁺
BB129	3-[2-(4-ciclopropilfenil)prop-1-inil]acetidina	1-bromo-4-ciclopropil-benceno	198,2 [M+H] ⁺
BB130	1-[4-[2-(acetidin-3-il)etnil]fenil]ciclopropanol	1-(4-bromofenil)ciclopropanol	214,2 [M+H] ⁺
BB131	3-[2-(3-metoxifenil)etnil]acetidina	1-yodo-3-metoxibenceno	188,2 [M+H] ⁺
BB132	3-[2-[2-(difluorometil)fenil]etnil]acetidina	1-bromo-2-(difluorometil)benceno	208,2 [M+H] ⁺
BB133	3-[2-(3-metoxi-2-metil-fenil)etnil]acetidina	1-yodo-3-metoxi-2-metilbenceno	202,2 [M+H] ⁺
BB134	3-[2-(2-cloro-6-metil-fenil)etnil]acetidina	1-cloro-2-yodo-3-metilbenceno	206,1 [M+H] ⁺
BB135	3-[2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)etnil]acetidina	2-bromo-1-cloro-4-fluorobenceno	210,1 [M+H] ⁺
BB136	3-[2-(4-metilsulfonilfenil)etnil]acetidina	1-bromo-4-metilsulfonil-benceno	236,2 [M+H] ⁺
BB137	3-[2-(5-cloro-2-tienil)etnil]acetidina	2-bromo-5-clorotiofeno	198,1 [M+H] ⁺
BB138	3-[2-(5-cloro-3-tienil)etnil]acetidina	4-bromo-2-clorotiofeno	198,1 [M+H] ⁺
BB139	3-[2-[2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etnil]a cetidina	2-bromo-1-cloro-3-fluoro-5-(trifluoro metil)benceno	278,1 [M+H] ⁺
BB140	3-[2-(2-clorofenil)etnil]acetidin-3-ol	Cloro-2-yodobenceno y 3-etnil-3-hidroxiacetidin-1-carboxilat o de <i>terc</i> -butilo (NR CAS 1259034-35-9)	208,1 [M+H] ⁺
BB141	3-[2-[2-(metoximetil)fenil]etnil]acetidina	1-yodo-2-(metoximetil)benceno	202,2 [M+H] ⁺
BB142	3-[2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etnil]acetidina	2-cloro-1-yodo-4-(trifluorometil)benc eno	260,2 [M+H] ⁺

De forma análoga a BB18, se prepararon los siguientes intermedios a partir de los respectivos materiales de partida disponibles comercialmente.

N.º BB	Nombre sistemático	Material de partida	EM, m/z
BB143	4-[2-[2-(trifluorometil)fenil]etnil]piperidina	1-bromo-2-(trifluorometil)benceno	254,3 [M+H] ⁺

N.º BB	Nombre sistemático	Material de partida	EM, m/z
BB144	4-[2-(2-metoxifenil)etilil]piperidina	1-bromo-2-metoxibenceno	216,3 [M+H] ⁺
BB145	4-[2-(o-tolil)etilil]piperidina	1-bromo-2-metilbenceno	200,3 [M+H] ⁺
BB146	4-[2-(2,6-dimetilfenil)etilil]piperidina	2-yodo-1,3-dimetilbenceno	214,3 [M+H] ⁺
BB147	4-[2-(2,4-diclorofenil)etilil]-4-metil-piperidina	Bromo-2,4-diclorobenceno y 4-etilil-4-metilpiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (NR CAS 1363383-17-8)	268,2 [M+H] ⁺
BB148	4-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)etilil]-4-metil-piperidina	2-cloro-4-fluoro-1-yodobenceno y 4-etilil-4-metilpiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (NR CAS 1363383-17-8)	252,2 [M+H] ⁺

BB149**Clorhidrato de 1-[2-(acetidin-3-il)etilil]ciclopentanol**

5 A una solución de 3-[2-(1-hidroxíciclopentil)etilil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,02 g, 0,075 mmol) en dioxano (0,5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,094 ml, 0,377 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 18 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad y se trituró el residuo en éter diisopropílico, se separó por filtración y se secó además a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco como la sal clorhidrato (0,013 g, 87 %). EM (ESI): m/z = 166,1 [M+H]⁺.

Etapas a) 3-[2-(1-hidroxíciclopentil)etilil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 A una solución de 3-etililacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,2 g, 1,1 mmol) en THF (6,5 ml) a -78 °C se le añadió *n*BuLi (0,759 ml, 1,21 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 1 h. A continuación, se añadió ciclopentanona (0,107 ml, 1,21 mmol) en THF (3 ml) gota a gota a la mezcla que se agitó a -78 °C durante 2 h. Se dejó que se calentara la mezcla hasta 0 °C, se vertió en una solución acuosa de NH₄OH sat. y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:n-heptano (del 0 al 100 %) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (0,020 g, 7 %). EM (ESI): m/z = 192,2 [M-56-18+H]⁺.

BB150**Formiato de 4-[3-pirazol-1-il-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidina**

25 Se agitó una mezcla de 4-[3-pirazol-1-il-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400,0 mg, 0,970 mmol) y TFA (1,0 ml, 0,970 mmol) en DCM (10 ml) a 20 °C durante 12 h. Se purificó la mezcla por prep-HPLC (ACN y agua que contenía FA al 0,225 % v/v) para dar el producto deseado (300 mg, 94,4 %) como una goma incolora. EM (ESI): m/z = 312,1 [M+H]⁺.

Etapas a: 4-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

35 A una solución de 3-bromo-5-(trifluorometil)fenol (2,0 g, 8,3 mmol), 1-BOC-4-hidroxipiperidina (1,84 g, 9,13 mmol, NR CAS 106-52-5) y PPh₃ (2,61 g, 9,96 mmol) en THF (32,6 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,96 ml, 9,96 mmol) y se agitó la mezcla a 20 °C durante 15 h. Se concentró la mezcla a vacío. Se purificó el residuo por prep-HPLC (ACN y agua que contenía FA al 0,225 % v/v) y se concentró a vacío para dar el producto deseado (2,6 g, rendimiento de un 73,9 %) como un aceite amarillo claro. EM (ESI): m/z = 367,9 [M-56+H]⁺.

Etapa b) 4-[3-pirazol-1-il-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se agitó una mezcla de 4-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500,0 mg, 1,18 mmol), pirazol (160,47 mg, 2,36 mmol), CuI (22,37 mg, 0,120 mmol), carbonato de cesio (1152 mg, 3,54 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (519,15 mg, 5,89 mmol) en DMF (5 ml) a 110 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en H₂O agua (30 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con amoníaco (10 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío para dar el producto deseado (400 mg, rendimiento de un 82,5 %) como un aceite amarillo claro. EM (ESI): m/z = 356,2 [M-56+H]⁺.

BB151

4-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina

Se agitó una mezcla de 4-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina (250,0 mg, 0,740 mmol) y Pd/C (50,0 mg, 10 %) en THF (10 ml) a 20 °C durante 12 h en H₂ (1520 mmHg). Se filtró la mezcla y se concentró a vacío para dar el compuesto deseado (240 mg, 95,4 %) como una goma marrón claro. EM (ESI): m/z = 342,1 [M+H]⁺.

Etapa a) 4-(*p*-tolilsulfonilhidrazono)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-metilbencenosulfonhidracida (9,35 g, 50,19 mmol, NR CAS 1576-35-8) en MeOH (100 ml) se le añadió 1-BOC-4-piperidona (10,0 g, 50,19 mmol, NR CAS 17502-28-8) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla para dar el producto deseado (18,4 g, 99,8 %) como un sólido blanquecino. EM (ESI): m/z = 368,2 [M+H]⁺.

Etapa b) 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)benzaldehído

Se agitó una mezcla de NaH (187,39 mg, dispersión al 60 % en aceite de vaselina, 4,68 mmol,) en 2,2,2-trifluoroetanol (16,67 ml, 228,74 mmol, NR CAS 75-89-8) a 0 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20 °C durante 2 h, y a continuación se añadió 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (1,0 g, 5,21 mmol, NR CAS 763-93-9) y se agitó la mezcla a 20 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en H₂O (30 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (30 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío para dar el producto deseado (1,2 g, 84,7 %) como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,44 - 10,34 (m, 1H), 7,93 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,11 (q, J=8,7 Hz, 2H).

Etapa c) 4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se agitó una mezcla de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)benzaldehído (1000,0 mg, 3,67 mmol), 4-(*p*-tolilsulfonilhidrazono)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1350,3 mg, 3,67 mmol) y carbonato de cesio (1795,9 mg, 5,51 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) a 110 °C durante 12 h en atmósfera de N₂. Se vertió la mezcla en H₂O (50 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo por prep-HPLC (MeCN y agua que contenía FA al 0,225 % v/v) para dar el producto deseado (980 mg, 58,6 %) como una goma amarillo claro. EM (ESI): m/z = 400,1 [M-56+H]⁺.

Etapa d) 4-[hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (900,0 mg, 1,98 mmol) en MeOH (45 ml) se le añadió NaBH₄ (149,54 mg, 3,95 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a 20 °C durante 12 h. Se purificó la mezcla por prep-HPLC (MeCN y agua que contenía FA al 0,225 % v/v) (650 mg, 71,9 %) como un aceite amarillo claro. EM (ESI): m/z = 384,0 [M-56-OH+H]⁺.

Etapa e) 4-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina

Se agitó una mezcla de 4-[hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400,0 mg, 0,870 mmol) y MsOH (840,43 mg, 8,74 mmol) en DCM (4 ml) a 40 °C durante 24 h. Se vertió la mezcla en solución de Na₂CO₃ acuosa saturada (5 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (10 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto deseado como un aceite amarillo claro (260 mg, 76,2 %). EM (ESI): m/z = 340,1 [M+H]⁺.

BB152

Trifluoroacetato de 4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidina

A una mezcla de 4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (240,0 mg, 0,580 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 12 h y a continuación se concentró a vacío para dar sal de ácido 2,2,2-trifluoroacético de 4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidina (240 mg, 96,7 %) como una goma amarillo claro. EM (ESI): $m/z = 313,1$ $[M+H]^+$.

Etapa a) 4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se agitó una mezcla de 4-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500,0 mg, 1,18 mmol, BB98, intermedio a), 1,2,4-triazol (162,8 mg, 2,36 mmol) y CuI (22,37 mg, 0,120 mmol) en DMF (5 ml) a 110 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en H₂O (20 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (30 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con amoníaco (20 ml), salmuera (20 ml, tres veces), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna (PE:EA = 50:1 ~ 3:1) para dar el producto deseado (240 mg, 49,4 %) como un sólido amarillo claro. EM (ESI): $m/z = 357,1$ $[M-56+H]^+$.

BB153**Trifluoroacetato de 3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]acetidina**

A una solución de 3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (300,0 mg, 0,530 mmol) en DCM (7,5 ml) se le añadió TFA (1,04 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla a 20 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (280 mg, 97 %). EM (ESI): $m/z = 252,0$ $[M+H]^+$.

Etapa a) 3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 2-cloro-5-hidroxibenzotrifluoruro (1 g, 5,1 mmol NR CAS 6294-93-5), 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,97 g, 5,6 mmol NR CAS 141699-55-0) y trifenilfosfina (1,6 g, 6,11 mmol) en THF (20 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,2 ml, 6,11 mmol) y se agitó la mezcla a 20 °C durante 15 h. Se concentró la mezcla y se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN y agua que contenía FA al 0,225 % v/v) para dar el compuesto del título (820 mg, 28,7 %) como un sólido marrón. EM (ESI): $m/z = 295,9$ $[M-56+H]^+$.

BB154**Trifluoroacetato de 4-(4-cloro-3-pirazol-1-il-fenoxi)piperidina**

A una solución de 4-(4-cloro-3-pirazol-1-il-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (260,0 mg, 0,690 mmol) en DCM (5,38 ml) se le añadió TFA (1,34 ml, 17,46 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a 20 °C durante 1 h. Se concentró la mezcla para dar el compuesto del título como un aceite naranja (250 mg, rendimiento de un 92,7 %). EM (ESI): $m/z = 278,1$ $[M+H]^+$.

Etapa a) 4-(3-bromo-4-cloro-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 1-BOC-4-hidroxipiperidina (2,04 g, 10,12 mmol, NR CAS 106-52-5), 3-bromo-4-clorofenol (2,0 g, 9,64 mmol, NR CAS 2402-82-6) y trifenilfosfina (3,03 g, 11,57 mmol) en THF (50 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,28 ml, 11,57 mmol) y se agitó la mezcla a 20 °C durante 15 h. A continuación se concentró la mezcla y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida inversa (MeCN y agua que contenía FA al 0,1 % v/v) para dar el producto deseado (2,8 g, 74,3 %) como un aceite amarillo claro. EM (ESI): $m/z = 335,9$ $[M-56+H]^+$.

Etapa b) 4-(4-cloro-3-pirazol-1-il-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una mezcla de 4-(3-bromo-4-cloro-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,56 mmol), pirazol (139,4 mg, 2,05 mmol), carbonato de cesio (2501,8 mg, 7,68 mmol) y 1,10-fenantrolina (225,49 mg, 2,56 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió CuI (48,59 mg, 0,260 mmol) y se agitó la mezcla a 110 °C durante 12 h en atmósfera de N₂. Se concentró la mezcla, se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (10 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas y se purificó el residuo por cromatografía de fase inversa (ACN y agua que contenía FA al 0,1 % v/v) para dar el producto deseado (265 mg, 22,5 %, pureza de un 82 %) como un aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 378,1$ $[M+H]^+$.

BB155**Trifluoroacetato de 4-[5-(4-piperidiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]morfolina**

A una solución de 4-[3-morfolino-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400,0 mg, 0,93 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1,0 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 12 h. Se concentró la reacción a vacío para proporcionar el producto bruto (300 mg) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): $m/z = 331,2 [M+H]^+$.

Etapa a) 4-(3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-bromo-4-(trifluorometil)fenol (500,0 mg, 2,54 mmol, NR CAS 1214385-56-4) y 1-BOC-4-hidroxipiperidina (512 mg, 2,54 mmol, NR CAS 106-52-5) en THF (8,5 ml) se le añadió PPh_3 (1000,9 mg, 3,82 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (664,53 mg, 3,82 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. Se purificó la mezcla por cromatografía en gel de sílice usando PE:EA = 5:1 como eluyente para proporcionar el producto deseado (503 mg, rendimiento de un 46,6 %) como un aceite amarillo claro. EM (ESI): $m/z = 369,2 [M-56+H]^+$.

Etapa b) 4-(3-morfolino-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se agitó una mezcla de 4-[3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500,0 mg, 1,18 mmol), morfina (154 mg, 1,77 mmol, NR CAS 110-91-8), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (146,77 mg, 0,24 mmol, NR CAS 76189-55-4), carbonato de cesio (1,15 g, 3,54 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (172,47 mg, 0,240 mmol, NR CAS 76971-72-7) en DMF (10 ml) a 110 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en H_2O y se extrajo tres veces con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gradiente de EtOAc en PE del 5 % al 33 %) para dar el producto deseado (480 mg, 94,6 %) como un sólido amarillo claro. EM (ESI): $m/z = 431,1 [M+H]^+$.

BB156

Trifluoroacetato de 4-(4-cloro-3-(1,2,4-triazol-1-il)fenoxi)piperidina

A una solución de 4-[4-cloro-3-(1,2,4-triazol-1-il)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (196,0 mg, 0,520 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1,01 ml, 13,13 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a 20 °C durante 1 h. Se concentró la mezcla para dar el compuesto del título (178 mg, 87,6 %) como un aceite marrón. EM (ESI): $m/z = 279,1 [M+H]^+$.

Etapa a) 4-[4-cloro-3-(1,2,4-triazol-1-il)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se agitó una mezcla de 4-(3-bromo-4-cloro-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500,0 mg, 1,28 mmol, BB102, intermedio a), 1,2,4-triazol (176,8 mg, 2,56 mmol), CuI (24,3 mg, 0,130 mmol) y carbonato de cesio (1250,9 mg, 3,84 mmol) y dimetilglicina (1,0 ml, 1,28 mmol) en DMF (10 ml) a 120 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla para retirar la DMF, se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (20 ml cada una). Se evaporaron las capas orgánicas combinadas y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (ACN y agua que contenía FA al 0,1 % v/v) para dar el compuesto del título (196 mg, 37,1 %) como un aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 323,0 [M-56+H]^+$.

BB157

Trifluoroacetato de 4-[3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidina

A una mezcla de 4-[3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (360,0 mg, 0,930 mmol) en DCM (18 ml) se le añadió TFA (1,8 ml). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla a vacío para proporcionar el compuesto deseado como una goma amarillo claro (370 mg, 99,2 %). EM (ESI): $m/z = 286,2 [M+H]^+$.

Etapa a) 4-[3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se agitó una mezcla de 4-[3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500,0 mg, 1,18 mmol, BB103, intermedio b), ácido ciclopropilborónico (151,86 mg, 1,77 mmol), Na_2CO_3 (374,74 mg, 3,54 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (13,6 mg, 0,010 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H_2O (1 ml) a 95 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en H_2O (50 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 20:1~5:1) para dar el producto deseado (380 mg, 83,7 %) como una goma incolora. EM (ESI): $m/z = 330,1 [M-56+H]^+$.

BB158

Trifluoroacetato de 4-[3-pirazol-1-il-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidina

A una solución de 4-[3-pirazol-1-il-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (180,0 mg, 0,440 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,5 ml). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h y a continuación se concentró a vacío para dar el producto deseado (180 mg, 96,7 %) como una goma amarillo claro. EM (ESI): $m/z = 312,1 [M+H]^+$.

Etap a) 4-[3-pirazol-1-il-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se agitó una mezcla de 4-[3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500,0 mg, 1,18 mmol, BB103, intermedio b), pirazol (120,35 mg, 1,77 mmol), CuI (22,37 mg, 0,120 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (519,45 mg, 5,89 mmol) y Cs₂CO₃ (767,99 mg, 2,36 mmol) en DMF (10 ml) a 110 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en H₂O (30 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con amoníaco (20 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el producto bruto por prep-TLC (PE:EA = 5:1) para dar el producto deseado (190 mg, 39,2 %) como un aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 356,1 [M-56+H]^+$.

BB159

Trifluoroacetato de 4-[[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina

A una solución de 4-[[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (70,0 mg, 0,180 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,2 ml) y se agitó la mezcla a 20 °C durante 1 h. Se concentró la mezcla para dar el compuesto del título (50 mg, 68,9 %) como un aceite marrón. EM (ESI): $m/z = 280,1 [M+H]^+$.

Etap a) 2-(dietoxifosforilmetil)-1,3-difluoro-5-(trifluorometil)benceno

Se agitó una solución de 2-(bromometil)-1,3-difluoro-5-(trifluorometil)benceno (1,29 ml, 3,27 mmol, NR CAS 493038-91-8) en fosfito de trietilo (5,44 g, 32,73 mmol) a 160 °C durante 5 h. Se concentró la mezcla a vacío para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 55,2 %; aceite incoloro) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etap b) 4-[[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió una mezcla de 2-(dietoxifosforilmetil)-1,3-difluoro-5-(trifluorometil)benceno (400,0 mg, 1,2 mmol) en THF (4 ml) a hidruro de sodio (144,49 mg, 3,61 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h, y a continuación se añadió 1-BOC-4-piperidona (479,83 mg, 2,41 mmol, NR CAS 79099-07-3) a la mezcla anterior. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en H₂O (50 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (20 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (PE:EA = de 1:0 a 2:1) para dar el compuesto del título (100 mg, 22,0 %) como un aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 322,0 [M-56+H]^+$.

Etap c) 4-[[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-[[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100,0 mg, 0,270 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadió Pd/C (10,0 mg, 10 % en peso). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 1 h en atmósfera de H₂, a continuación se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (70 mg, 69,6 %). EM (ESI): $m/z = 324,1 [M-56+H]^+$.

BB160

Trifluoroacetato de 4-[4-cloro-3-(4-clorofenil)-2-fluoro-fenoxi]piperidina

A una mezcla de 4-[4-cloro-3-(4-clorofenil)-2-fluoro-fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (145,0 mg, 0,330 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 5 h. Se concentró la mezcla a vacío para dar el producto deseado (149 mg, 99,6 %) como una goma marrón claro. EM (ESI): $m/z = 340,1 [M+H]^+$.

Etap a) 1-cloro-2-(4-clorofenil)-3-fluoro-4-metoxi-benceno

Se agitó una mezcla de 4-bromoclorobenceno (1,41 g, 7,34 mmol, NR CAS 106-39-8), ácido (6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenil)borónico (1,0 g, 4,89 mmol, NR CAS 867333-04-8) y K₂CO₃ (2,03 g, 14,68 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y H₂O (1,5 ml) en atmósfera de N₂ a 110 °C durante 1 h en un horno de microondas. Se vertió la mezcla en H₂O (20 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (20 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna usando PE como eluyente para dar el producto deseado (110 mg, 8,3 %) como un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa b) 4-cloro-3-(4-clorofenil)-2-fluoro-fenol

A una mezcla de 1-cloro-2-(4-clorofenil)-3-fluoro-4-metoxi-benceno (215,0 mg, 0,790 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió una solución de BBr₃ (993,36 mg, 3,97 mmol) en DCM (7 ml) gota a gota a -78 °C. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 12 h. Se desactivó la reacción añadiendo MeOH (1 ml) seguido de agua (10 ml), y se extrajo la mezcla tres veces con DCM (10 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío para dar el producto deseado (120 mg, 57,5 %) como un sólido marrón claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa c) 4-[4-cloro-3-(4-clorofenil)-2-fluoro-fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se agitó una mezcla de 4-cloro-3-(4-clorofenil)-2-fluoro-fenol (120,0 mg, 0,470 mmol), 1-BOC-4-hidroxipiperidina (187,88 mg, 0,930 mmol, NR CAS 106-52-5), PPh₃ (244,85 mg, 0,930 mmol) y DIAD (0,18 ml, 0,930 mmol) en THF (12 ml) a 20 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en H₂O y se extrajo tres veces con EtOAc. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna (PE:EA = 1:0~20:1) para dar el producto deseado como una goma amarillo claro (150 mg, 73 %). EM (ESI): m/z = 384,0 [M-56+H]⁺.

BB161**Trifluoroacetato de 3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidina**

A una solución de 3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400,0 mg, 1,14 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (2,0 ml) a 20 °C. Después de agitar durante 2 h se concentró la mezcla para dar el producto bruto (410 mg, 98,6 %) como un aceite amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa a) 3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 2-cloro-4-(trifluorometil)fenol (1000,0 mg, 5,09 mmol, NR CAS 35852-58-5) y 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1057,5 mg, 6,11 mmol, NR CAS 141699-55-0) en THF (20 ml) se le añadió PPh₃ (1999,49 mg, 7,63 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (1329,05 mg, 7,63 mmol), se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. Se evaporó la solución de mezcla de reacción a vacío, se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (FA al 0,1 % v/v) para dar el producto deseado (800 mg, 2,27 mmol, rendimiento de un 44,7 %) como un aceite amarillo claro. EM (ESI): m/z = 296,0 [M-56+H]⁺.

BB162**Trifluoroacetato de 3-[(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)oxi]acetidina**

A una solución de 3-[(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)metoxi]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400,0 mg, 1,15 mmol) en DCM seco (10 ml) se le añadió TFA (2,0 ml) a 25 °C y se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. Se separó por extracción el disolvente y se secó el residuo a vacío para dar el compuesto deseado como un aceite amarillo (300 mg, 22 %). EM (ESI): m/z = 250,0 [M+H]⁺.

Etapa a) 3-[(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)metoxi]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de bromuro de 2-fluoro-6-(trifluorometil)encilo (1000,0 mg, 3,89 mmol, NR CAS 239087-08-2) y 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (673,92 mg, 3,89 mmol, NR CAS 141699-55-0) en THF seco (10 ml) a 25 °C, se le añadió t-BuOK (5,84 ml, 5,84 mmol; 1,0 M en THF seco) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en H₂O (10 ml) y se extrajo tres veces con EA (20 ml cada una). Se combinaron las capas orgánicas combinadas, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente PE:EA = de 10:1 a 2:8) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1100 mg, 80,9 %). EM (ESI): m/z = 294,0 [M-56+H]⁺.

BB163**Trifluoroacetato de 3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etil]acetidina**

A una solución de 3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (350,0 mg, 1,19 mmol) en DCM seco (10 ml) a 25 °C, se le añadió TFA (1,0 ml, 1,19 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla de reacción por presión reducida y se secó el residuo a vacío para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (260 mg, 70,9 %). EM (ESI): m/z = 194,0 [M+H]⁺.

Etapa a) 3-(2-trimetilsililetinil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de trimetilsililacetileno (9,97 g, 101,55 mmol, NR CAS 1066-54-2) en THF seco (200 ml) a 25 °C, se le añadió i-PrMgCl (48,57 ml, 97,14 mmol; 1,0 M en THF seco) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 15 min. A continuación se añadió una solución de 1-BOC-3-yodoacetidina (25,0 g, 88,3 mmol, NR CAS 254454-54-1) seguido de FeCl₂ (0,34 g, 2,65 mmol) en DMF seca (606 ml) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en solución de NH₄Cl ac. saturada (200 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (150 ml cada una). Se combinaron las capas orgánicas, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE:EA = 20:1 a 10:1) para dar el producto deseado como un aceite negro (18 g, 80,4 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,11 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,92 (dd, J = 6,5, 8,1 Hz, 2H), 3,51 - 3,17 (m, 1H), 1,44 (s, 10H), 0,16 (s, 9H).

Etapas b) 3-etinilacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-(2-trimetilsililetil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6243 mg, 24,64 mmol) en MeOH seco (40 ml) se le añadió carbonato de potasio (1700 mg, 12,32 mmol) a 25 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla, se vertió el filtrado en solución de NH₄Cl ac. saturada (100 ml) y se extrajo con EA (100 ml tres veces). Se secaron las capas orgánicas combinadas con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE:EA = 50:1 a 15:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (4100 mg, 91,8 %). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,16 - 4,11 (m, 2H), 3,93 (dd, J = 6,5, 8,2 Hz, 2H), 3,37 - 3,20 (m, 1H), 2,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).

Etapas c) 3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etinil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-etinilacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1000,0 mg, 5,52 mmol) y 4-bromo-3-fluorotolueno (1251,58 mg, 6,62 mmol, NR CAS 452-74-4) en THF seco (20 ml) se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (530,63 mg, 0,460 mmol), CuI (87,83 mg, 0,460 mmol) y TEA (4644,2 mg, 46,0 mmol) a 25 °C. Se purgó la mezcla con N₂ durante 1 min y a continuación se agitó a 60 °C en atmósfera de N₂ durante 12 h. Se vertió la mezcla en solución de NH₄Cl ac. saturada (50 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (30 ml cada una). Se secaron las capas orgánicas combinadas con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE:EA = 20:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (650 mg, 40,7 %). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,33 - 7,28 (m, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 2H), 4,26 - 4,19 (m, 2H), 4,05 (dd, J = 6,4, 8,1 Hz, 2H), 3,66 - 3,49 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Etapas d) 3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Lote a: a una solución de 3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etinil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,170 mmol, 1 eq) en EtOAc (5 ml) se le añadió Pd/C (50,0 mg, 10 % en peso) a 25 °C. Se agitó la mezcla a 40 °C en un balón de gas hidrógeno durante 12 h. El análisis de CLEM halló un 79,8 % del producto deseado.

Lote b: a una solución de 3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etinil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500,0 mg, 1,73 mmol) en EtOAc (10 ml) se le añadió Pd/C (250,0 mg, 10 % en peso) a 25 °C y se agitó la mezcla a 40 °C en un balón de gas hidrógeno durante 6 h. CLEM halló un 80,4 % del producto deseado. Se combinaron los lotes a y b, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite, se concentró el filtrado bajo presión reducida y se secó el residuo a vacío para dar el compuesto como un aceite incoloro (350 mg, 69,0 %). EM (ESI): m/z = 238,1 [M-56+H]⁺.

BB164

Trifluoroacetato de 3-[2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]etil]acetidina

A una solución de 3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (180,0 mg, 0,5 mmol) en DCM seco (10 ml) se le añadió TFA (1,0 ml, 1,19 mmol) a 25 °C y se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se secó el residuo a vacío para dar el compuesto del título (150 mg, 80,2 %) como un aceite incoloro. EM (ESI): m/z = 260,1 [M+H]⁺.

Etapas a) 3-[2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-etinilacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (800,0 mg, 4,41 mmol, BB111, intermedio b) y 3-trifluorometil-4-bromoanisol (1350,9 mg, 5,3 mmol, NR CAS 400-72-6) en THF seco (30 ml) a 25 °C, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (509,41 mg, 0,440 mmol), CuI (84,31 mg, 0,440 mmol) y TEA (4458,42 mg, 44,14 mmol). Se purgó la mezcla con N₂ durante 1 min y a continuación se agitó a 60 °C en atmósfera de N₂ durante 12 h. Se vertió la mezcla en solución de NH₄Cl ac. saturada (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada una). Se combinaron las capas orgánicas, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró el filtrado con presión reducida. Se purificó el

residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE:EA = 20:1 a 10:1) para proporcionar el producto como un aceite incoloro (160 mg, 8,2 %). EM (ESI): $m/z = 300,1$ $[M-56+H]^+$.

Etapas b) 3-[2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (230,0 mg, 0,65 mmol) en EtOAc (10 ml) a 25 °C, se le añadió Pd/C (150,0 mg, 10 % en peso), se agitó la mezcla a 40 °C en un balón de H₂ (aproximadamente 15 psi) durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se secó el residuo a vacío para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (180 mg, 77,4 %). EM (ESI): $m/z = 304,1$ $[M-56+H]^+$.

BB165

Trifluoroacetato de 3-[[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidina

A una solución de 3-[[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (130,0 mg, 0,380 mmol) en DCM (6,5 ml) se le añadió TFA (1,3 ml, 16,87 mmol) y se agitó la reacción a 20 °C. Después de 12 h se evaporó la mezcla para dar el producto bruto deseado como un aceite marrón claro (130 mg, 96,1 %). EM (ESI): $m/z = 246,5$ $[M+H]^+$.

Etapas a) 4-bromo-1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno

Se agitó la solución de 5-bromo-2-metilbenzotrifluoruro (2000 mg, 8,37 mmol, NR CAS 86845-27-4), N-bromosuccinimida (1489 mg, 8,37 mmol, NR CAS 128-08-5) y peróxido de benzoílo (101,34 mg, 0,420 mmol, NR CAS 2685-64-5) en tetracloruro de carbono (30 ml) a 90 °C durante 12 h. Se evaporó la mezcla y se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (PE al 100 %) para dar el producto deseado como un aceite marrón claro (690 mg, 25,9 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas b) 3-[[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (337,5 mg, 1,95 mmol, NR CAS 22214-30-8) en THF (9 ml) se le añadió t-BuOK (1,95 ml, 1,95 mmol), a continuación se añadió 4-bromo-1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno (590,0 mg, 1,86 mmol) y se agitó la mezcla a 20 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en solución de NH₄Cl ac. (200 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo por prep-HPLC (ACN y agua que contenía FA al 0,225 % v/v) para dar el producto deseado como un aceite marrón claro (300 mg, 39,4 %). EM (ESI): $m/z = 356,3$ $[M-56+H]^+$.

Etapas c) 3-[[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-[[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250,0 mg, 0,610 mmol), trimetilboroxina (114,8 mg, 0,910 mmol), K₂CO₃ (168,5 mg, 1,22 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (2,5 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (89,18 mg, 0,120 mmol). Se agitó la reacción a 100 °C durante 12 h. Se filtró la mezcla, se concentró, y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida inversa (ACN y agua que contenía FA al 0,1 % v/v) para dar el producto deseado como un aceite marrón claro (146 mg, 69,4 %). EM (ESI): $m/z = 290,4$ $[M-56+H]^+$.

BB166

Trifluoroacetato de 3-[2-[2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]etil]acetidina

A una solución de 3-[2-[2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300,0 mg, 0,830 mmol) en DCM (5 ml), se le añadió TFA (1,0 ml) y se agitó a 25 °C durante 1 h. Se evaporó la mezcla de reacción bajo presión reducida para dar el producto deseado (300 mg, 96,3 %) como un aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 260,1$ $[M+H]^+$.

Etapas a) 3-[2-[2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-etilacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (710,6 mg, 3,92 mmol, B111, intermedio b) y 2-bromo-1-metoxi-3-(trifluorometil)benceno (500,0 mg, 1,96 mmol) en DMSO seco (17,5 ml) a 25 °C, se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (137,6 mg, 0,200 mmol) y Cs₂CO₃ (1278 mg, 3,92 mmol). Se purgó la mezcla con N₂ durante 1 min y a continuación se agitó a 110 °C en atmósfera de N₂ durante 12 h. Se filtró la mezcla, se concentró el filtrado y se purificó el residuo por gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1) para dar el producto deseado como un aceite amarillo claro (600 mg, 86,1 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas b) 3-[2-[2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-[2-[2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400,0 mg, 1,13 mmol) en EtOAc (20 ml), se le añadió Pd/C húmedo (50 mg, 10 % en peso). Se purgó la mezcla con H₂ 3 veces y a continuación se agitó a 40 °C en atmósfera de H₂ (balón) durante 12 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para dar el producto deseado como un aceite amarillo claro (300 mg, rendimiento de un 74,2 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

BB167**Trifluoroacetato de 3-[2-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]etil]acetidina**

A una solución de 3-[2-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100,0 mg, 0,290 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (0,5 ml) y se agitó la mezcla a 20 °C durante 12 h. Se evaporó la mezcla de reacción bajo presión reducida para dar el producto deseado como un aceite amarillo (98 mg, 94,2 %). EM (ESI): m/z = 244,1 [M+H]⁺.

Etapa a) 3-[2-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-etinilacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (606,6 mg, 3,35 mmol) y 2-bromo-5-metilbenzotri fluoruro (400,0 mg, 1,67 mmol) en DMSO seco (14,9 ml) a 25 °C, se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (117,46 mg, 0,170 mmol) y Cs₂CO₃ (1091 mg, 3,35 mmol). Se purgó la mezcla con N₂ durante 1 min y a continuación se agitó a 110 °C en atmósfera de N₂ durante 12 h. Se vertió la mezcla de reacción en H₂O y se extrajo con EtOAc. Se evaporó la capa orgánica y se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1) para dar el compuesto deseado como un aceite amarillo (390 mg, rendimiento de un 68,7 %). EM (ESI): m/z = 284,1 [M-56+H]⁺.

Etapa b) 3-[2-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-[2-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (390,0 mg, 1,15 mmol) en EtOAc (19,5 ml), se le añadió Pd/C húmedo (150 mg, 10 % en peso), se purgó la mezcla 3 veces con H₂ y se agitó a 40 °C en atmósfera de H₂ (balón) durante 12 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para dar el producto deseado como un aceite amarillo claro (295 mg, rendimiento de un 72,9 %). EM (ESI): m/z = 288,1 [M-56+H]⁺.

BB168**Trifluoroacetato de 1-[2-[2-(acetidin-3-il)etil]-5-(trifluorometil)fenil]etanona**

A una solución de 3-[2-[2-acetil-4-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,130 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,2 ml) y se agitó la solución a 20 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla para dar el producto deseado como un aceite marrón claro (50 mg, rendimiento de un 96,4 %). EM (ESI): m/z = 272,1 [M+H]⁺.

Etapa a) 2-bromo-1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno

A una solución de [2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]metanol (500,0 mg, 1,96 mmol, NR CAS 497959-33-8) y PPh₃ (770,5 mg, 2,94 mmol) en THF (10 ml) se le añadió tetrabromuro de carbono (975,3 mg, 2,94 mmol), y se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. Se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA = 0:1~20:1) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (600 mg, rendimiento de un 96,3 %). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,78 (s, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 4,53 (s, 2H).

Etapa b) 2-bromo-1-(dietoxifosforilmetil)-4-(trifluorometil)benceno

Se agitó una solución de 2-bromo-1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (600,0 mg, 1,89 mmol) en fosfito de trietilo (3136 mg, 18,87 mmol) a 160 °C durante 5 h. Se concentró la mezcla a 100 °C bajo presión reducida para retirar la mayoría del fosfito de trietilo para dar el producto bruto (700 mg) como un aceite amarillo claro. EM (ESI): m/z = 375,2 [M+H]⁺.

Etapa c) 3-[(E)-2-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]vinil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió una mezcla de 2-bromo-1-(dietoxifosforilmetil)-4-(trifluorometil)benceno (600,0 mg, 1,6 mmol) en THF (10 ml) a otra suspensión de NaH (191,9 mg, 4,8 mmol, dispersión al 60 % en aceite de vaselina) en THF (10 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. A continuación se añadió 3-formilacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (296,3 mg, 1,6 mmol) y se agitó la mezcla a 20 °C durante 11 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución de NH₄Cl ac. (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada una). Se lavaron las capas orgánicas

combinadas con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1) para dar el producto deseado como un aceite amarillo claro (450 mg, 69,3 %). EM (ESI): m/z = 352,0 [M₅₆+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,74 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 6,71 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 8,4, 15,8 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,78 (dd, J = 5,8, 8,6 Hz, 2H), 3,44 - 3,31 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Etapas d) 3-[(E)-2-[2-acetil-4-(trifluorometil)fenil]vinil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se agitó una solución de tributil(1-etoxivinil)estaño (426,7 mg, 1,18 mmol), 3-[(E)-2-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]vinil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400,0 mg, 0,980 mmol) y Pd(Ph₃P)Cl₂ (138,2 mg, 0,200 mmol) en THF (16 ml) a 80 °C en atmósfera de N₂ durante 4 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió solución de KF ac. (10 ml). Se agitó la mezcla durante 10 min, se extrajo tres veces con EtOAc (20 ml cada una) y se concentraron las capas orgánicas combinadas. Se disolvió el residuo en THF (20 ml) y se añadió HCl ac. (0,6 N, 20 ml). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 0,5 h, se extrajo tres veces con EtOAc (20 ml cada una) y se concentraron las capas orgánicas combinadas. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1) para dar el producto deseado (280 mg, rendimiento de un 77 %) como un aceite amarillo claro. EM (ESI): m/z = 314,1 [M-56+H]⁺.

Etapas e) 3-[2-[2-acetil-4-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-[(E)-2-[2-acetil-4-(trifluorometil)fenil]vinil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,140 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió Pd/C húmedo (20,0 mg, 10 % en peso) y se agitó la mezcla a 20 °C en atmósfera de H₂ (balón) durante 12 h. A continuación, se calentó la reacción hasta 50 °C y se agitó durante otras 12 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para dar el producto deseado (50 mg, 99,5 %) como un aceite amarillo claro. EM (ESI): m/z = 316,2 [M-56+H]⁺.

BB169

Trifluoroacetato de 3-[2-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]etil]acetidina

A una solución de 3-[2-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400,0 mg, 0,980 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1,0 ml) y se agitó la mezcla a 20 °C durante 12 h. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida para dar el producto deseado (413 mg, rendimiento de un 99,8 %) como un aceite amarillo. EM (ESI): m/z = 308,1 [M+H]⁺.

Etapas a) 3-[2-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una suspensión de 3-[(E)-2-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]vinil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (600,0 mg, 1,48 mmol, BB116, intermedio c) y MgO (118,1 mg, 2,95 mmol) en EtOAc (20 ml) se le añadió Pd/C (300,0 mg, 10 % en peso), se agitó la mezcla a 25 °C en atmósfera de H₂ (balón) durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado bajo presión reducida para dar el producto deseado (500 mg, 82,9 %) como un aceite amarillo claro. EM (ESI): m/z = 352,0 [M-56+H]⁺.

BB174

2,2,2-trifluoroacetato de 2-(acetidin-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)piridina

Se realizó la síntesis de BB174 de forma análoga a BB57, comenzando a partir de 3-(hidroximetil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina. EM (ESI): m/z = 233,1 [M+H]⁺.

BB175

Diclorhidrato de 3-metil-5-[[rac-(3R,4R)-3-metil-4-piperidil]metoxi]-2-(trifluorometil)piridina

Se disolvió (rac-3R,4R)-3-metil-4-(((5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (198 mg, 510 μmol) en DCM (2 ml) y se añadió HCl 2 M en éter (1,53 ml, 3,06 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h y se concentró la mezcla de reacción a vacío para proporcionar 180 mg del producto deseado como un sólido blanco (98 %) EM (ESI): m/z = 289,3 [M+H]⁺.

a) (rac-3R, 4R)-4-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución agitada de éster metílico del ácido cis-N-BOC-3-metilpiperidin-4-carboxílico (2 g, 7,77 mmol) en THF (10 ml) se le añadió borohidruro de litio (5,83 ml, 11,7 mmol) a 2-5 °C. A continuación, se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 h y a continuación se enfrió hasta 2-5 °C. Se le añadió agua y se extrajo la capa acuosa dos veces con EtOAc (30 ml cada una). Se lavó la capa orgánica con agua, NaHCO₃ y salmuera, se separaron las

capas, y se secaron las capas orgánicas sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 65 %) proporcionó el producto como un aceite incoloro (930 mg, 50 %). EM (ESI): m/z = 174,1 [M-56+H]⁺.

5 **b) (rac-3R,4R)-3-metil-4-(((5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

Se disolvió (3R,4R)-4-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (239 mg, 1,04 mmol) en DMF (4,17 ml) y se añadió NaH en aceite de vaselina (60 %, 45,8 mg, 1,15 mmol) a TA. Se agitó la reacción durante 20 min, a continuación se añadió 5-bromo-3-metil-2-(trifluorometil)piridina (250 mg, 167 µl, 1,04 mmol) y se continuó agitando durante 12 h a TA. Se desactivó la reacción con 10 ml de solución de NH₄Cl sat. y se extrajo tres veces con agua/EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas y se secó sobre MgSO₄ y se retiró el disolvente a vacío. La cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 50 %) proporcionó el producto como un sólido blanco (148 mg, 49 %). EM (ESI): m/z = 333,2 [M-56+H]⁺.

15 **BB176**

2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-2-metilacetidina

A una solución de 3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-2-metilacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,265 g, 729 µmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (832 mg, 562 µl, 7,29 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. Se usó el producto bruto sin purificación adicional. EM (ESI): m/z = 264,2 [M+H]⁺.

25 **Etap a) Metanosulfonato de [2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metilo**

A una solución helada de (2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanol (840 mg, 4,33 mmol) y trietilamina (1,31 g, 1,81 ml, 13 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (496 mg, 337 µl, 4,33 mmol) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución de NaHCO₃ acuosa saturada (10 ml) y DCM (20 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa una vez con DCM (20 ml). Se lavaron las capas orgánicas una vez con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo (1,13 g, 96 %).

30 **Etap b) 3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-2-metil-acetidin-1-carboxilato de terc-butilo**

A una solución helada de 3-hidroxi-2-metilacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 1,34 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (60 % en aceite de vaselina, 58,7 mg, 1,47 mmol) en porciones y se agitó la mezcla a temperatura de baño de hielo durante 5 min seguido de agitación a TA durante 40 min. Se añadió una solución de metanosulfonato de 2-fluoro-4-(trifluorometil)bencilo (436 mg, 1,6 mmol) en DMF (1 ml) gota a gota a la mezcla a TA. Se continuó la agitación de la suspensión a TA durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en una solución de NH₄Cl acuosa saturada (10 ml) y EtOAc (20 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa una vez con EtOAc (50 ml). Se lavaron las capas orgánicas dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (gradiente de n-heptano:EtOAc de 100:0 a 0:100) para obtener 3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-2-metil-acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite incoloro (0,265 g, rendimiento de un 54,6 %). EM (ESI): m/z = 308,2 [M-56+H]⁺.

45 **BB 177**

2,2,2-trifluoroacetato de 2-(acetidin-3-ilmetoxi)-4,5-bis(trifluorometil)piridina

Se realizó la síntesis de BB177 de forma análoga a BB57, comenzando a partir de 3-(hidroximetil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2-cloro-4,5-bis(trifluorometil)piridina. EM (ESI): m/z = 301,2 [M+H]⁺.

55 **BB179**

2,2,2-trifluoroacetato de 3-((4-cloro-2-fenoxibencil)oxi)acetidina

Se realizó la síntesis de BB179 de forma análoga a BB39, comenzando a partir de 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 1-(bromometil)-4-cloro-2-fenoxibenceno (síntesis descrita a continuación). EM (ESI): m/z = 290,2 [M+H]⁺.

1-(bromometil)-4-cloro-2-fenoxibenceno

i) En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se diluyó 4-cloro-2-fenoxibenzoato de metilo (547 mg, 2,08 mmol) en tolueno (3,82 ml) y se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio al 70 % en tolueno (649 mg, 637 µl, 2,25 mmol) gota a gota lentamente a máx. 15 °C

para dar una solución amarillo claro. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min. La mezcla de reacción bruta, que contenía el producto (4-cloro-2-fenoxifenil)metanol se usó directamente en la siguiente etapa.

ii) En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se enfrió ácido bromhídrico al 48 % en H₂O (6,49 g, 4,35 ml, 38,5 mmol) en un baño de hielo. A continuación, se añadió 4-cloro-2-fenoxifenil)metanol (bruto, 488 mg, 2,08 mmol) gota a gota lentamente y se agitó la mezcla a 50 °C durante 2 h. Se añadió ácido bromhídrico al 48 % en H₂O (6,25 g, 2,18 ml, 19,25 mmol) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 h, a continuación se enfrió hasta TA. Se separó la fase acuosa, se lavó la fase orgánica cuatro veces con H₂O y se evaporó. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de EtOAc del 0 % al 25 % en hexanos) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 85 %.

BB 181

2,2,2-trifluoroacetato de 3-((1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil)metoxi)acetidina

A una solución de 3-((1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil)metoxi)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (165 mg, 443 µmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (202 mg, 137 µl, 1,77 mmol) y se agitó la reacción a TA durante 8 h. Se concentró la mezcla a vacío (azeótropo con tolueno, EtOAc y n-heptano) para proporcionar el compuesto como un aceite incoloro (170 mg, 99 %). EM (ESI): m/z = 272,2 [M+H]⁺.

Etapas a) 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil)metanol

En un matraz de tres bocas de 50 ml, se combinó ácido 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxílico (1 g, 4,33 mmol) con THF (20 ml) para dar una solución incolora. A 0 °C, se añadió solución de complejo borano-tetrahidrofurano 1,0 M en THF (6,49 ml, 6,49 mmol) gota a gota durante un período de 15 min. Se agitó la reacción a TA durante 2 h. Se añadió MeOH (2 ml) gota a gota seguido de solución de HCl ac. 1 M y se agitó durante 30 min. Se extrajo la mezcla de reacción dos veces con EtOAc (40 ml cada una) y se lavaron las capas orgánicas con solución de Na₂CO₃ ac. al 10 % (40 ml) seguido de salmuera (40 ml). Se combinaron las fracciones orgánicas y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 % al 30 %) para proporcionar el compuesto como un aceite incoloro (90 %) EM (ESI): m/z = 201,0 [M-16+H]⁺.

Etapas b) Metanosulfonato de 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]metilo

A una solución helada de (1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil)metanol (350 mg, 1,61 mmol) y TEA (326 mg, 449 µl, 3,22 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (185 mg, 126 µl, 1,61 mmol) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h, a continuación a TA durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en solución de NaHCO₃ acuosa saturada (10 ml) y DCM (10 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa una vez con DCM (10 ml). Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto mesilato intermedio deseado como un aceite amarillo (435 mg, 91 %). EM (ESI): m/z = 201,0 [M-mesil+H]⁺.

Etapas c) 3-((1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil)metoxi)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución helada de 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (220 mg, 1,27 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió hidruro de sodio en aceite de vaselina (60 %, 61 mg, 1,52 mmol) en porciones y se agitó la mezcla a temperatura de baño de hielo durante 5 min seguido de agitación a TA durante 40 min. Se disolvió una solución de metanosulfonato de 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]metilo (431 mg, 1,46 mmol) en DMF (1 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla a TA. Se continuó la agitación de la suspensión a TA durante 16 h, a continuación a 55 °C durante 2,5 h. Se vertió la mezcla de reacción en una solución de NH₄Cl acuosa saturada (10 ml) y EtOAc (20 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa una vez con EtOAc (50 ml). Se lavaron las capas orgánicas dos veces con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc en n-heptano del 0 al 40 %) proporcionó el producto como un aceite incoloro (165 mg, 35 %) EM (ESI): m/z = 316,2 [M-56+H]⁺.

BB182

2-((acetidin-3-iloxi)metil)-6-(4-fluorofenoxi)-4-(trifluorometil)piridina; 4-metilbencenosulfonato

Se disolvió 3-((6-(4-fluorofenoxi)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 339 µmol) en argón en EtOAc (2 ml), se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (77,4 mg, 407 µmol) y se agitó la mezcla a TA durante 5 min, a continuación a 80 °C durante 3 h y a TA durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción para proporcionar el compuesto como 180 mg de un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): m/z = 343,2 [M+H]⁺.

Etapas a) 3-((6-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (272 mg, 1,57 mmol) en THF seco (8 ml) se le añadió *terc*-butóxido de potasio 1 M en THF (1,57 ml, 1,57 mmol) y se agitó la mezcla de reacción turbia a TA durante 30 min. Se añadió 2-bromo-6-(bromometil)-4-(trifluorometil)piridina (500 mg, 1,57 mmol) a 0 - 2 °C y se agitó la reacción a 0 - 2 °C durante 20 min. A continuación se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se extrajo con agua, se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 % al 40 %) para proporcionar el producto como un aceite amarillo claro (41 %) EM (ESI): m/z = 355,1 [M-56+H]⁺.

Etapas b) 3-[(6-(4-fluorofenoxi)-4-(trifluorometil)-2-piridil]metoxi]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvieron 3-((6-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (260 mg, 632 µmol) y 4-fluorofenol (70,9 mg, 632 µmol) en DMF (2 ml), a continuación se añadió K₂CO₃ (131 mg, 948 µmol) y se agitó la mezcla a 80 ° durante 30 h. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se disolvió el residuo en EtOAc y se extrajo con agua y salmuera. Se secaron las capas orgánicas sobre MgSO₄, se filtró y se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 30 %) para proporcionar el producto como un aceite amarillo claro (93 %). EM (ESI): m/z = 443,4 [M+H]⁺.

BB183

6-((acetidin-3-iloxi)metil)-2-(4-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)piridina; 4-metilbencenosulfonato

Se disolvió 3-((6-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 384 µmol) en atmósfera de argón en EtOAc (2,27 ml) y se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (87,7 mg, 461 µmol). Se agitó la reacción a TA durante 5 min, a continuación a 80 °C durante 3 h y se agitó a TA durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción bajo presión reducida hasta sequedad para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo claro (89 %) EM (ESI): m/z = 343,2 [M+H]⁺.

Etapas a) 6-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)picolinato de metilo

Se disolvieron 6-cloro-5-(trifluorometil)picolinato de metilo (800 mg, 3,34 mmol), 4-fluorofenol (412 mg, 3,67 mmol) y K₂CO₃ (692 mg, 5,01 mmol) en DMF (6 ml) y se agitó a 80 °C durante 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se extrajo tres veces con agua (20 ml cada una), dos veces con EtOAc (30 ml cada una), salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo bruto por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 50 %) para proporcionar el producto como un sólido blanco (67 %). EM (ESI): m/z = 316,1 [M+H]⁺.

Etapas b) (6-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol

A una solución agitada de 6-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)picolinato de metilo (705 mg, 2,24 mmol) en THF (8 ml) se le añadió borohidruro de litio 2 M en THF (1,34 ml, 2,68 mmol) a 2- 5 °C. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h y a continuación se enfrió hasta 2-4 °C y se desactivó con 10 ml de agua (añadida lentamente). Se extrajo la capa acuosa dos veces con EtOAc (30 ml cada una) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, 10 ml de solución de NaHCO₃ y 10 ml de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 50 %) proporcionó el producto como un sólido incoloro (95 %). EM (ESI): m/z = 288,2 [M+H]⁺.

Etapas c) 6-(bromometil)-2-(4-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)piridina

A una solución de 6-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol (330 mg, 1,15 mmol) en DCM seco (5 ml) se le añadió tetrabromometano (457 mg, 1,38 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 0-3 °C y durante 10 min se añadió trifenilfosfina (392 mg, 1,49 mmol) en 1 ml de DCM seco. Se agitó la mezcla 1 h a 2-4 °C, a continuación se añadieron 20 ml de DCM y gel de sílice. Se retiró el disolvente a vacío y se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 40 %) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (94 %). EM (ESI): m/z = 350,0 [M+H]⁺.

Etapas d) 3-((6-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (183 mg, 1,06 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió *terc*-butóxido de potasio 1 M en THF (1,11 ml, 1,11 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 15 min. A continuación, se añadió 6-(bromometil)-2-(4-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)piridina (370 mg, 1,06 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h y a continuación se diluyó con EtOAc y se extrajo con solución de NaHCO₃ ac. 1 M. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por

cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 30 %) para proporcionar el producto como un aceite incoloro (34 %). EM (ESI): $m/z = 387,2 [M-56+H]^+$.

BB184

2,2,2-trifluoroacetato de 2-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)metoxi)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)metoxi)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 412 μmol) en DCM seco (1,5 ml) en atmósfera de argón se le añadió TFA (282 mg, 190 μl , 2,47 mmol) y se agitó la solución a TA durante 8 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío (azeótropo con tolueno, EtOAc y heptano) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (98 %). EM (ESI): $m/z = 265,2 [M+H]^+$.

Etapas a) 4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)metanol

A una solución agitada de 4-(4-fluorofenil)tiazol-2-carboxilato de etilo (835 mg, 3,32 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió borohidruro de litio 2 M en THF (1,99 ml, 3,99 mmol) a 2-5 °C. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h, a continuación se enfrió hasta 2-4 °C y se desactivó con agua (10 ml añadidos lentamente). Se extrajo la capa acuosa dos veces con EtOAc (30 ml cada una) y se lavaron las capas orgánicas con agua, 10 ml de solución de NaHCO_3 y 10 ml de salmuera. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 60 %) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (94 %) EM (ESI): $m/z = 210,1 [M+H]^+$.

Etapas b) 2-(bromometil)-4-(4-fluorofenil)tiazol

A una solución de 4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)metanol (400 mg, 1,91 mmol) en DCM seco (7 ml) se le añadió tetrabromometano (761 mg, 2,29 mmol), se enfrió la solución hasta 0-3 °C y se le añadió trifenilfosfina (652 mg, 2,49 mmol) en 1 ml de DCM seco durante 10 min. Se agitó la mezcla a 2-4 °C durante 1 h, a continuación se añadieron 20 ml de DCM. Se extrajo la mezcla de reacción con agua, solución de NH_4Cl saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 40 %) para proporcionar 480 mg del compuesto del título como un aceite amarillo claro (83 %). EM (ESI): $m/z = 273,9 [M+H]^+$.

Etapas c) 3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)metoxi)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (293 mg, 1,69 mmol) en THF seco (6 ml) se le añadió *tert*-butóxido de potasio 1 M en THF (1,77 ml, 1,77 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 15 min. Después de enfriar hasta 2-4 °C se añadió 2-(bromometil)-4-(4-fluorofenil)tiazol (460 mg, 1,69 mmol) en 1 ml de THF. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, se diluyó con EtOAc y se extrajo con solución de NaHCO_3 ac. 1 M. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 40 %) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo claro (89 %). EM (ESI): $m/z = 365,2 [M+H]^+$.

BB186

2,2,2-trifluoroacetato de rac-(2R,3S)-3-(2-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi)-2-metilpirrolidina

A una solución de rac-(2R,3S)-3-(2-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (225 mg, 530 μmol) en DCM seco (2 ml) en atmósfera de argón se le añadió TFA (242 mg, 163 μl , 2,12 mmol) y se agitó la solución a TA durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío hasta sequedad (azeótropo con n-heptano) para proporcionar 233 mg del compuesto del título como un aceite incoloro (97 %). EM (ESI): $m/z = 324,1 [M+H]^+$.

Etapas a) rac-(2R,3S)-3-(2-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de rac-(2R,3S)-3-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (CAS: 1807941-04-3, 150 mg, 745 μmol) en THF seco (4 ml) en atmósfera de argón se le añadió *tert*-butóxido de potasio 1 M en THF (783 μl , 783 μmol). Se agitó la mezcla a TA durante 15 min, a continuación se enfrió hasta 2-4 °C y se añadió una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (181 mg, 745 μmol) en 0,5 ml de THF seco lentamente. Se agitó la mezcla a TA durante 2 h y a continuación se extrajo con EtOAc y solución de NaHCO_3 acuoso al 5 % seguido de agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se separó por filtración y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 40 %) para proporcionar el producto como un aceite amarillo claro (71 %). EM (ESI): $m/z = 368 [M-56+H]^+$.

Se sintetizaron los siguientes intermedios a partir de

(4aR,8aS)-3-oxohexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-6(5H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (BB7a) y los componentes básicos adecuados de forma análoga a los procedimientos de reacción descritos en el presente documento.

N.º BB	Componente(s) básico(s)	EM, m/z	Procedimiento
BB203	BB198	480,1 [M+H] ⁺	A10 sin DMAP
BB204	BB201	445,1 [M+H] ⁺	A10 sin DMAP

5 BB206

3-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]acetidina; ácido 4-metilbencenosulfónico

Se preparó el compuesto de forma análoga a BB95 a partir de 3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado. Tras enfriar se formó una suspensión que se filtró. Se lavó la torta de filtro con un pequeño volumen de EtOAc para proporcionar el producto deseado como un sólido incoloro (71,6 %). EM (ESI): m/z = 248,2 [M+H]⁺.

15 Etapa a) (2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)fosfonato de dietilo

Se preparó el compuesto de forma análoga a BB159, etapa a, a partir de 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno y fosfito de trietilo. Aceite incoloro (83,4 %). EM (ESI): m/z = 315,2 [M+H]⁺.

20 Etapa b) 3-[(E)-2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]vinil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se preparó el compuesto de forma análoga a BB95, etapa a, a partir de (2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)fosfonato de dietilo y 3-formilacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo para proporcionar el compuesto como un aceite incoloro (69,9 %). EM (ESI): m/z = 290,1 [M-56+H]⁺.

25 Etapa c) 3-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se preparó el compuesto de forma análoga a BB95, etapa b, a partir de 3-[(E)-2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]vinil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Aceite incoloro (92,0 %). EM (ESI): m/z = 292,2 [M-56+H]⁺.

BB208

35 3-[2,2-difluoro-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]acetidina; ácido 4-metilbencenosulfónico

Se preparó el compuesto de forma análoga a BB95 a partir de 3-(2,2-difluoro-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado y usando el material aislado del filtrado después de la evaporación, que se usó sin purificación adicional (30 %). EM (ESI): m/z = 266,2 [M+H]⁺.

40 Etapa a) 3-[2-[metoxi(metil)amino]-2-oxo-etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una suspensión de ácido 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)acetidin-3-il)acético (2 g, 9,29 mmol) y HATU (3,89 g, 10,2 mmol) en DCM (65 ml) se le añadió DIPEA (2,64 g, 3,57 ml, 20,4 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 30 min antes de que se añadiera clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (906 mg, 9,29 mmol). Se continuó la agitación a TA durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en solución de NH₄Cl acuosa saturada y EtOAc y se separaron las capas. Se extrajo dos veces la capa acuosa con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas dos veces con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se trató con gel de sílice y se evaporó. Se purificó el compuesto por cromatografía en gel de sílice en una columna de 25 g usando un sistema de MPLC eluyendo con un gradiente de *n*-heptano:EtOAc (de 100:0 a 0:100) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (100 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): m/z = 203,2 [M-56+H]⁺.

55 Etapa b) 3-[2-oxo-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución helada de 3-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,8 g, 3,1 mmol) en THF (5 ml) en un matraz de 2 bocas secado con calor y purgado con argón se le añadió gota a gota una solución turbia de bromuro de (4-(trifluorometil)fenil)magnesio 2,22 M en THF (1,95 ml, 4,34 mmol). Se agitó la solución marrón en un baño de hielo durante 2,5 h dejando que la temperatura aumentase hasta TA. Se vertió la mezcla de reacción en solución de NH₄Cl acuosa saturada y EtOAc y se separaron las capas. Se extrajo dos veces la capa acuosa con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas sobre MgSO₄, se filtró, se trató con gel de sílice y se evaporó.

Se purificó el compuesto por cromatografía en gel de sílice en una columna de 25 g usando un sistema de MPLC eluyendo con un gradiente de *n*-heptano:EtOAc (de 100:0 a 0:100) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido incoloro (25,9 %). EM (ESI): $m/z = 342,3$ $[M-H]^-$.

5 Etapa c) 3-[2,2-difluoro-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 146 μ mol) en tolueno (0,3 ml) en argón se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (solución al 50 % en THF, 387 mg, 379 μ l, 874 μ mol) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 19 h. Se dejó que la mezcla oscura se enfriara y se añadió otro lote trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (solución al 50 % en THF, 387 mg, 379 μ l, 874 μ mol). Se continuó calentando a 80 °C durante otras 4 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución de NaHCO₃ acuosa saturada y EtOAc y se separaron las capas. Se extrajo dos veces la capa acuosa con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas sobre MgSO₄, se filtró, se trató con gel de sílice y se evaporó. Se purificó el compuesto por cromatografía en gel de sílice en una columna de 4 g usando un sistema de MPLC eluyendo con un gradiente de *n*-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite marrón claro (45,1 %). EM (ESI): $m/z = 266,1$ $[M+H]^+$.

BB209

20 **3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidina; ácido 4-metilbencenosulfónico**

Se preparó el compuesto de forma análoga a BB95 a partir de 3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): $m/z = 250,1$ $[M+H]^+$.

25 Etapa a) 3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenol (321 mg, 1,78 mmol), 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (334 mg, 1,78 mmol; NR CAS: 103057-44-9) y trifenilfosfina (467 mg, 1,78 mmol) en THF (5 ml) se le añadió (E)-diacen-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (450 mg, 1,78 mmol, NR CAS 10465-81-3) en porciones y se agitó la mezcla a TA durante 40 h. Se añadió gel de sílice a la suspensión y se evaporó. Se purificó el compuesto por cromatografía en gel de sílice en una columna de 24 g usando un sistema de MPLC (ISCO) eluyendo con un gradiente de *n*-heptano:EtOAc (de 100:0 a 75:25) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (8,3 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): $m/z = 294,1$ $[M-56+H]^+$.

35 **BB210**

3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidina; ácido 4-metilbencenosulfónico

40 Se preparó el compuesto de forma análoga a BB95 a partir de 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 266,1$ $[M+H]^+$.

45 Etapa a) 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se preparó el compuesto de forma análoga a BB209, etapa a, a partir de 2-cloro-5-(trifluorometil)fenol y 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Sólido incoloro que se usó después de cromatografía sin purificación adicional. EM (ESI): $m/z = 310,1$ $[M-56+H]^+$.

50 **BB211**

3-[(E)-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)vinil]acetidina; ácido 4-metilbencenosulfónico

55 Se preparó el compuesto de forma análoga a BB95 a partir de 3-[(E)-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)vinil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado. Sólido incoloro (87 %). EM (ESI): $m/z = 192,2$ $[M+H]^+$.

Etapa a) 1-(dietoxifosforilmetil)-2-fluoro-4-metil-benceno

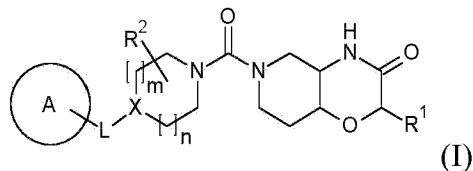
60 Se preparó el compuesto de forma análoga a BB206, etapa a, a partir de 1-(bromometil)-2-fluoro-4-metilbenceno y fosfito de trietilo seguido de cromatografía en gel de sílice en una columna de 40 g usando un sistema de MPLC (ISCO) eluyendo con un gradiente de *n*-heptano:EtOAc (de 100:0 a 0:100). Líquido incoloro (85 %). EM (ESI): $m/z = 261,1$ $[M+H]^+$.

65 Etapa b) 3-[(E)-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)vinil]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se preparó el compuesto de forma análoga al ejemplo BB206, etapa b, a partir de 3-formilacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 1-(dietoxifosforilmetil)-2-fluoro-4-metil-benceno. Aceite incoloro (7 %). EM (ESI): $m/z = 236,2$ $[M-56+H]^+$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

(i) X es C-R³; m es 0 o 1; n se selecciona de 0, 1 y 2; y L se selecciona de -(CH₂)_p-, -O-, -OCH₂-, -CH₂OCH₂-, -CF₂CH₂-, -CH=CH- -(CR¹⁶R¹⁷)_q-CH₂O- y -CH₂CF₂-; o

(ii) X es N; m es 1; n es 1 o 2; y L es -(CH₂)_p- o -CF₂CH₂-;

p se selecciona de 1, 2 y 3;

q es 0 o 1;

A se selecciona de:

(i) arilo C₆-C₁₄ sustituido con R⁴, R⁵ y R⁶;

(ii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹; y

(iii) heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros sustituido con R¹⁰, R¹¹ y R¹²;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

cada uno de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxil, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, SF₅, CH₃SO₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con R¹³, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros sustituido con R¹⁴ y R¹⁵, heteroarilo de 5 a 14 miembros, arilo C₆-C₁₄, ariloxi C₆-C₁₄, haloarilo C₆-C₁₄ y haloariloxi C₆-C₁₄;

cada uno de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halógeno e hidroxil; y

R¹⁶ y R¹⁷, tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₁₀.

2. El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

(i) X es C-R³; m es 0 o 1; n se selecciona de 0, 1 y 2; y L se selecciona de -(CH₂)_p-, -O-, -OCH₂-, -CF₂CH₂-, -CH=CH- -(CR¹⁶R¹⁷)_q-CH₂O- y -CH₂OCH₂-; o

(ii) X es N; m y n son ambos 1; y L es -(CH₂)_p-;

p es 1 o 2;

q es 0 o 1;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R³ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

3. El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 X es C-R³;

m y n son ambos 0; o

m y n son ambos 1; y

10 L se selecciona de -(CH₂)_p- -O-, -OCH₂- y -CH₂O-;

p es 2;

15 q es 0;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R³ se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₆.

20 4. El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es C-R³;

25 m y n son ambos 0; o

m y n son ambos 1; y

30 L se selecciona de -(CH₂)_p- -O-, -OCH₂- y -CH₂O-;

p es 2;

q es 0;

35 R² es hidrógeno o metilo; y

R³ se selecciona de hidrógeno, fluoro y metilo.

40 5. El compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, SF₅, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros sustituido con R¹⁴ y R¹⁵, heteroarilo de 5 a 14 miembros, ariloxi C₆-C₁₄ y halo-arilo C₆-C₁₄;

45 R⁵ se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y halo-arilo C₆-C₁₄;

50 R⁶ es hidrógeno o halógeno;

R⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆-C₁₄, halo-arilo C₆-C₁₄, halo-ariloxi C₆-C₁₄ y halo-alquilo C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

55 R⁹ es hidrógeno;

R¹⁰ es halógeno;

60 R¹¹ es halógeno;

R¹² es hidrógeno;

R¹⁴ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno; y

65 R¹⁵ es hidrógeno o halógeno.

6. El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A se selecciona de:

5 (i) arilo C₆-C₁₄ sustituido con R⁴, R⁵ y R⁶; y

(ii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹;

10 R⁴ se selecciona de halógeno, SF₅, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y halo-arilo C₆-C₁₄;

15 R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆;

20 R⁸ es hidrógeno o halo-alquilo C₁₋₆; y

R⁹ es hidrógeno.

7. El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A se selecciona de:

25 (i) fenilo sustituido con R⁴, R⁵ y R⁶;

(ii) oxazolilo sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹; y

30 (iii) piridilo sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹;

R⁴ se selecciona de cloro, SF₅, metilo, metoxi, OCF₃, CF₃, ciclopropilo y 2-azaespiro[3.3]heptan-2-ilo;

35 R⁵ se selecciona de hidrógeno, ciano, fluoro, cloro, metilo, CF₃, pirrolidinilo, ciclopentilo, ciclopropilo y clorofenilo;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es *tert*-butilo o CF₃;

40 R⁸ es hidrógeno o CF₃; y

R⁹ es hidrógeno.

45 8. El compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es hidrógeno.

9. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:

50 (+)-(4aR,8aS)-6-(4-((4-(*tert*-butil)tiazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-(4-((4-(*tert*-butil)oxazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

55 rac-(4aR,8aS)-6-[4-[(4-(*tert*-butiltiazol-2-il)metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

60 rac-(4aR,8aS)-6-(4-((4-(*tert*-butil)oxazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(-)-(4aS,8aR)-6-(4-((4-(*tert*-butil)tiazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

65 (-)-(4aS,8aR)-6-(4-((4-(*tert*-butil)oxazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

- rac-(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 5 (+)-(4aR,8aS)-6-[4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- rac-(4aR,8aS)-6-(4-((4-clorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 10 rac-(4aR,8aS)-6-(4-(4-clorobencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- rac-(4aR,8aS)-6-[4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 15 (+)-^o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- rac-(4aR,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 20 (+)-(4aS,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- rac-(4aRS,8aS)-6-[4-(fenoximetil)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 25 rac-(4aR,8aS)-6-(4-((5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- rac-(4aS,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 30 rac-(4aR,8aS)-6-(4-((3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (-)-(4aR,8aR)-6-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 35 (-)-(4aS,8aR)-6-[4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- rac-(4aR,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- rac-(4aR,8aS)-6-(4-(4-clorobencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 40 (-)-(4aS,8aR)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 45 (+)-(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- rac-(4aR,8aS)-6-[4-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 50 (4aR,8aS)-6-(4-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- rac-(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 55 (+)-^o (-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (+)-^o (-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 60 (+)-^o (-)-(4aS,8aR)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 65 (+)-^o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]

oxacin-3(4H)-ona;

(+)-
oxacin-3(4H)-ona;

(+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(+)-
(-)-4-[[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil]-4-piperidil]metil]benzonitrilo;

(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(4-clorobencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-[3-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((5-(*tert*-butil)oxazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-[4-[(2-fluoro-4-metoxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(+)-
(-)-(4aS,8aR)-6-(4-(((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-(((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(+)-
(-)-(4aS,8aR)-6-[4-[(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-[4-[(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(+)-
(-)-(4aS,8aR)-6-[4-[(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)metil]-4-metil-piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-
(-)-(4aS,8aR)-6-(4-((2,4-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

- 5 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 10 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 15 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 20 (+)-
(-)-2-[[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil]-4-piperidil]metoxi]-5-fluoro-benzonitrilo; o
- 25 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperacin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 30 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 35 (+)-
(-)-3-cloro-4-((1-((4aR,8aS)-3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo; o
- 40 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 45 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((4-fluoro-2-metilfenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 50 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 55 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((4-(*terc*-butil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o
- 60 (2R,4aR,8aS)-2-metil-6-[4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona; o
- 65 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((4',6'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; o

- (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(cis-4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
5
- (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
10
- (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(3-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
15
- (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
20
- (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-4-metilpiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
25
- (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-(2-(1H-pirazol-4-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
30
- (4aR,8aS)-6-[3-[(2,4-diclorofenil)metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
(4aR,8aS)-6-[3-[[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
35
- (4aR,8aS)-6-[4-[[5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]oximetil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
(4aR,8aS)-6-[3-[(3-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
40
- (4aR,8aS)-6-[3-[(2-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
(4aR,8aS)-6-[4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
45
- (4aR,8aS)-6-[4-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
(4aR,8aS)-6-[3-[(3-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
50
- (4aR,8aS)-6-[3-[(4-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
(4aR,8aS)-6-[4-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
55
- (4aR,8aS)-6-[3-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
(4aR,8aS)-6-[3-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
60
- (4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metoximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
65

- (4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 5 (4aR,8aS)-6-[3-[[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[(2-cloro-4-fluorofenoxi)metil]-3-fluoroacetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 10 (4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-3-(trifluorometil)acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-3-metilacetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 15 (4aR,8aS)-6-[3-[[2,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 20 (4aR,8aS)-6-[3-[[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 25 (4aR,8aS)-6-[3-[[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 30 (4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 35 (4aR,8aS)-6-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 40 (4aR,8aS)-6-[4-(4-cloro-3-morfolin-4-ilfenoxi)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 45 2-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil]piperidin-4-il]oxi-5-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 50 (4aR,8aS)-6-[4-(oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 55 (4aR,8aS)-6-[4-[(2-cloro-4-fluorofenoxi)metil]acepan-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]acepan-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 60 (4aR,8aS)-6-[4-[3-pirazol-1-il-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 65 (4aR,8aS)-6-[4-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

- do[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 5 (4aR,8aS)-6-[4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 10 (4aR,8aS)-6-[4-(4-cloro-3-pirazol-1-il-fenoxi)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-(4-(3-morfolino-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 15 (4aR,8aS)-6-[4-[4-cloro-3-(1,2,4-triazol-1-il)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-[3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 20 (4aR,8aS)-6-[4-[3-pirazol-1-il-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-(4-clorofenoxi)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 25 (4aR,8aS)-6-[4-[[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-[4-cloro-3-(4-clorofenil)-2-fluoro-fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 30 (4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 35 (4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 40 (4aR,8aS)-6-[3-[[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 45 (4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-acetil-4-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 50 (4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 55 (4aR,8aS)-6-[3-[[6-fluoro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 60 (4aR,8aS)-6-[3-[[6-fluoro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[(3,4-diclorofenil)metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 65

- (4aR,8aS)-6-[3-[(2,5-diclorofenil)metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 5 (4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 10 (4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 15 (4aR,8aS)-6-[3-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[rel-(3R,4R)-3-metil-4-[[5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]oximetil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 20 (4aR,8aS)-6-[rel-(3S,4S)-3-metil-4-[[5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]oximetil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-2-metil-acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 25 (4aR,8aS)-6-[3-[[4,5-bis(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoximetil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 30 (4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-2-metil-acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 35 (4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-2-metil-acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[(4-cloro-2-fenoxi-fenil)metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(pentafluoro-lambda6-sulfanil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 40 (4aR,8aS)-6-[3-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[[6-(4-fluorofenoxi)-4-(trifluorometil)-2-piridil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 45 (4aR,8aS)-6-[3-[[6-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)-2-piridil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 50 (4aR,8aS)-6-[3-[[4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 55 (4aR,8aS)-6-[rac-(2R,3S)-3-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[rel-(2R,3S)-3-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 60 (4aR,8aS)-6-[rel-(2S,3R)-3-[2-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 65 (+)-(4aR,8aS)-6-[3-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]

oxacin-3-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-metil-3-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-(3-((4-metil-2-(trifluorometoxi)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-[3-(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-[3-(3-bromo-2-cloro-fenoxi)acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-[3-(2-cloro-3-ciclopropil-fenoxi)acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-5-[[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil]-4-piperidil]oxi]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(+)-5-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil]acetidin-3-il]oxi]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(+)-(4aR,8aS)-6-[3-(3-bromo-4-clorofenoxi)acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(3-metilacetidin-1-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(3-fluoro-3-metil-acetidin-1-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(6,6-difluoro-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(5-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-2-cloro-fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

- o[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 5 (+)-(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-3-(3-metilacetidin-1-il)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (+)-(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-3-(3-fluoro-3-metil-acetidin-1-il)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 10 (+)-(4aR,8aS)-6-(3-(3-(*terc*-butoxi)acetidin-1-il)-2-clorofenoxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (+)-(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-3-(5-oxa-2-azaespiro[3,4]octan-2-il)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 15 (+)-(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-3-(5-oxa-2-azaespiro[3,5]nonan-2-il)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)-5-cloro-fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 20 (+)-(4aR,8aS)-6-[3-(3-cloro-5-pirrolidin-1-il-fenoxi)acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 25 (4aR,8aS)-6-[3-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2,2-difluoro-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 30 (4aR,8aS)-6-[3-[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 35 (4aR,8aS)-6-[3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 40 (4aR,8aS)-6-[(3R,3S)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 45 (4aR,8aS)-6-[(3R,3R)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[(E)-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)vinil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 50 (4aR,8aS)-6-(3-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((E)-2-fluoro-6-(trifluorometil)estiril)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 55 (4aR,8aS)-6-(3-((2,3-dimetilbencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2,4-dimetilbencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 60 (4aR,8aS)-6-(3-((2-metil-4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-(4-idroxi-2-(trifluorometil)fenetil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 65 na; y

(4aR,8aS)-6-[3-[[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona.

5 10. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:

(+)-(4aR,8aS)-6-(4-((4-(terc-butil)oxazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

10 (+)-(4aR,8aS)-6-[4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

(+)-(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

15 rac-(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

20 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

25 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

30 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

35 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

40 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-[4-[[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;

45 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

(+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

50 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

55 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

60 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

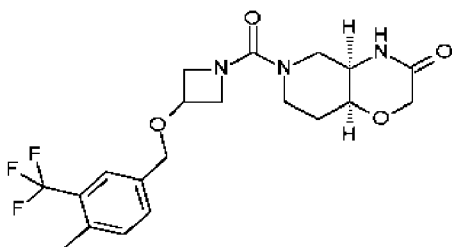
65 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

- (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-[4-[[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
o
- 5 (+)-
(-)-3-cloro-4-((1-((4aR,8aS)-3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-6-carbonil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo;
o
- 10 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
o
- 15 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
o
- 20 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((4',6-dicloro-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
o
- (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(cis-4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
o
- 25 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
o
- 30 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
o
- 35 (+)-
(-)-(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-4-metilpiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
o
- (4aR,8aS)-6-[3-[(2,4-diclorofenil)metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
o
- 40 (4aR,8aS)-6-[4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
o
- (4aR,8aS)-6-[4-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
o
- 45 (4aR,8aS)-6-[3-[[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
o
- (4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
o
- 50 (4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
o
- (4aR,8aS)-6-(3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
o
- 55 6-(3-((2,4-bis(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
o
- (4aR,8aS)-6-[4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
o
- 60 (4aR,8aS)-6-(3-metil-4-(((5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
o
- 65 (4aR,8aS)-6-(3-((3,4-diclorobencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
o

- (4aR,8aS)-6-(3-((2,5-diclorobencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- rac-(4aR,8aS)-6-(2-metil-3-((4-metil-3-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 5 (4aR,8aS)-6-(3-(((4,5-bis(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 10 rac-(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-2-metilacetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(pentafluoro-16-sulfanoil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 15 (4aR,8aS)-6-(3-((4-metil-2-(trifluorometoxi)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-[3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 20 (4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 25 (4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[3-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 30 (4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]etil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((4-metil-3-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 35 (4aR,8aS)-6-(3-((2-metil-3-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;
- 40 rac-(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- rac-(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 45 (4aR,8aS)-6-[3-(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 50 (4aR,8aS)-6-[3-(2-cloro-3-ciclopropil-fenoxi)acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[3-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-2-cloro-fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 55 (4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-3-(5-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)fenoxi]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- 60 (4aR,8aS)-6-[3-[(E)-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)vinil]acetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxacin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((E)-2-fluoro-6-(trifluorometil)estiril)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona; y
- 65 (4aR,8aS)-6-(3-((4-metil-3-(trifluorometil)bencil)oxi)acetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxacin-3(4H)-ona;

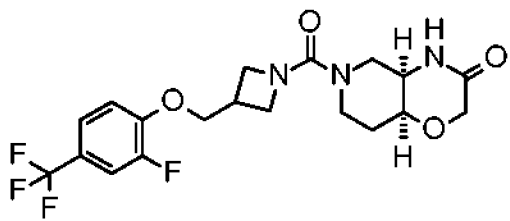
-ona.

11. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



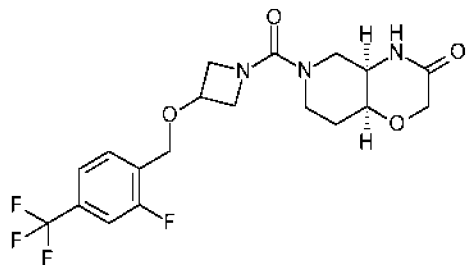
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



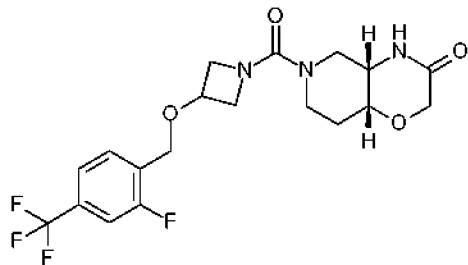
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



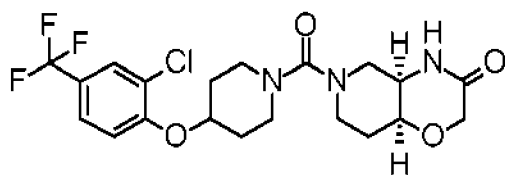
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



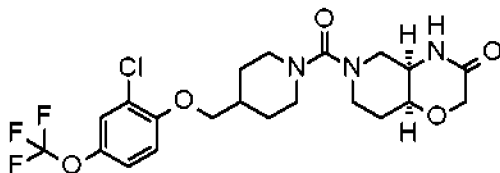
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



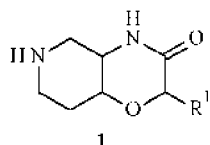
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 16. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

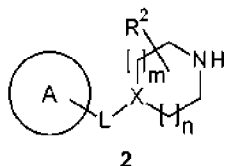


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 17. Un procedimiento de fabricación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprende: hacer reaccionar una primera amina de fórmula 1, en la que R^1 es como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16,



- 15 con una segunda amina 2, en la que A, L, m, n, X y R^2 son como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16



- 20 en presencia de una base y un reactivo formador de urea, para formar dicho compuesto de fórmula (I).

- 25 18. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

- 30 19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo terapéuticamente inerte.

- 35 20. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, para su uso en el tratamiento o profilaxis de neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.

- 40 21. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, para su uso en el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneoencefálico, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con dolor en un mamífero.