

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 954 152**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2017** **E 20201796 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2023** **EP 3798217**

54 Título: **Moduladores del receptor de piperidina CXCR7**

30 Prioridad:

28.07.2016 WO PCT/EP2016/068052

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

20.11.2023

73 Titular/es:

IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimermattweg 91
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:

AISSAOUI, HAMED;
GUERRY, PHILIPPE;
LEHEMBRE, FRANCOIS;
POTHIER, JULIEN;
POUZOL, LAETITIA;
RICHARD-BILDSTEIN, SYLVIA y
YUAN, SHUGUANG

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 954 152 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

Moduladores del receptor de piperidina CXCR7

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperidina de fórmula (I) que son adecuados como productos farmacéuticos que son moduladores del receptor CXCL11/CXCL12 CXCR7, y a aspectos relacionados que incluyen procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I), composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I), y al uso de los compuestos de fórmula (I) como moduladores del receptor CXCL11/CXCL12 CXCR7. La invención se refiere además a los compuestos de fórmula (I) y su uso como productos farmacéuticos en combinación con uno o más agentes terapéuticos y/o radioterapia y/o terapia dirigida en el tratamiento de cánceres (especialmente tumores cerebrales que incluyen gliomas malignos, glioblastoma multiforme; neuroblastoma; cáncer de páncreas que incluyen adenocarcinoma pancreático/adenocarcinoma ductal pancreático; cánceres gastrointestinales que incluyen carcinoma de colon, carcinoma hepatocelular; sarcoma de Kaposi; leucemias que incluyen leucemia de células T adultas; linfoma; cáncer de pulmón, cáncer de mama; rhabdomyosarcoma; cáncer de próstata, cáncer escamoso esofágico; carcinoma oral de células escamosas; cáncer de endometrio; carcinoma de tiroides que incluyen carcinoma papilar de tiroides; cánceres metastásicos; metástasis de pulmón; cáncer de piel, que incluyen melanoma y melanoma metastásico; cáncer de vejiga; mielomas múltiples; osteosarcoma; cáncer de cabeza y cuello, y carcinomas renales que incluyen carcinoma de células claras renales, carcinoma de células claras renales metastásicas).

Los receptores de quimioquinas son un grupo de receptores acoplados a proteína G (GPCR) que se unen a ligandos peptídicos de quimioquinas con alta afinidad. La función predominante de los receptores de quimioquinas es guiar el tráfico de leucocitos a órganos y tejidos linfoides en condiciones de reposo así como durante la inflamación, pero también se ha reconocido un papel para ciertos receptores de quimioquinas en células no hematopoyéticas y sus progenitores.

CXCR7 (alias ACKR3, alias RDC₁, alias CMKOR1, alias GPR159) tiene dos ligandos de quimioquinas conocidos: CXCL12 (alias factor 1 derivado de células estromales, SDF-1, alias factor estimulante del crecimiento de células pre-B, PBSF) y CXCL11 -TAC, alias células T inducibles por INF- γ , un quimio-atrayente).

CXCL12, un quimio-atrayente derivado del estroma participa en la vigilancia inmunológica y en la regulación de las respuestas inflamatorias. CXCL12 es secretada por células estromales de médula ósea, células endoteliales, corazón, músculo esquelético, hígado, cerebro, riñón, células parenquimales y desempeñan un papel esencial en la proliferación, supervivencia y anidamiento de las células madre hematopoyéticas/progenitoras en la médula ósea (Rankin SM et al.; Chemokine and adult bone marrow stem cells; Immunol let. 2012, 145(1-2):47-54). CXCL12 también recluta células progenitoras derivadas de médula ósea a sitios de formación de vasos sanguíneos. Además, desempeña un papel prominente en la carcinogénesis. CXCL12 promueve el reclutamiento de células progenitoras endoteliales y de células supresoras derivadas de mieloides a los sitios del tumor, así como otras células derivadas de médula ósea. Además, CXCL12 regula la angiogénesis/vasculogénesis relacionada con la progresión tumoral y cumple un papel clave en la siembra de células tumorales circulantes en sitios metastáticos. Además de sus funciones quimiotácticas, se ha demostrado que CXCL12 regula la proliferación, motilidad y supervivencia de las células tumorales (Kryczek I et al.; CXCL12 and vascular endothelial growth factor synergistically induce neoangiogenesis in human ovarian cancers; Cancer Res. 2005, 65(2):465-72; Teicher BA et al.; CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer; Clin Can Res. 2010, 16(11):2927-31; Domanska UM et al.; A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology: no place to hide; European J of cancer. 2013, 49(1):219-30).

Además de CXCR7, CXCL12 se une y activa CXCR4 (alias Fusina, alias receptor de siete dominios transmembrana derivados de leucocitos, LESTR, alias D2S201E, alias receptor de siete segmentos transmembrana, alias HM89, alias proteína asociada con lipopolisacáridos 3; lap3, Alias proteína asociada a LPS 3) mientras que CXCL11 se une y activa CXCR3 (alias GPR9, alias CD183).

La interacción de CXCR7 y sus ligandos CXCL12 y CXCL11 (en lo sucesivo denominado como eje CXCR7) está implicada en el guiado de las células portadoras del receptor a lugares específicos del cuerpo, particularmente en sitios de inflamación, lesión inmune y disfunción inmune y también está asociada con daño en los tejidos, la inducción de apoptosis, crecimiento celular y angiostasis. CXCR7 y sus ligandos están regulados por aumento y altamente expresados en diversas situaciones patológicas que incluyen cáncer, trastornos autoinmunes, inflamación, infección, rechazo de trasplante, fibrosis y neurodegeneración.

Los cánceres figuran entre las principales causas de muerte en todo el mundo. Los tumores están compuestos de células cancerosas malignas que proliferan anormalmente, pero también de un microambiente de soporte funcional. Este microambiente tumoral se compone de una compleja matriz de células, componentes de la matriz extracelular y moléculas de señalización y se establece mediante la comunicación alterada entre las células estromales y tumorales. A medida que los tumores se expanden en tamaño, inducen la producción de diversos factores que pueden ayudar al tumor a crecer, tales como factores angiogénicos (que promueven el crecimiento de los vasos sanguíneos) o que pueden ayudar a evadir el ataque de la respuesta inmune del huésped. CXCL12 es un factor angiogénico e inmunomodulador producido en tumores.

Los presentes moduladores de CXCR7 pueden ser útiles, solos o en combinación en cánceres en los que la expresión del receptor CXCL11/CXCL12 CXCR7 se correlaciona con la progresión de la enfermedad en cáncer (entre otros en cáncer de páncreas, adenocarcinoma pancreático, cáncer de mama, cáncer de próstata refractario a hormonas, carcinoma de células renales, cáncer de cuello uterino, neoplasia intraepitelial cervical, carcinoma papilar de tiroides, cáncer de vejiga, sarcoma de Ewing, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, meningiomas, linfoma MALT, carcinoma de células escamosas cutáneas, tumores neuroendocrinos, carcinoma nasofaríngeo, glioblastoma multiforme, astrocitomas, gliomas, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama positivo a estrógenos, osteosarcoma, cáncer de vesícula biliar, tumores de riñón y carcinoma de células renales. CXCR7 también se expresa en leucemias, adenocarcinomas, metástasis cerebrales, mielomas múltiples, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo primario, melanoma, melanoma metastásico, rhabdiosarcoma, adenoma pituitario, carcinoma oral de células escamosas, tumores orales, linfoma linfoplasmocitario, leucemia de células T adultas, tumores cerebrales, cáncer escamoso esofágico, cáncer esofágico, carcinoma ovárico, linfoma, tumores inducidos por virus, neoplasia otorrinolaringológica, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, cánceres de tiroides, carcinoma cervical de células escamosas, cáncer de endometrio, neuroblastoma, cáncer gastrointestinal, enfermedad linfoproliferativa, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, cáncer gástrico, tumores de vaina nerviosa y coriocarcinoma, mesotelioma pleural maligno, neurilemoma, meningioma, linfoma difuso de células B grandes, leucoplasia oral, sarcoma de Kaposi y rhabdiosarcoma alveolar (para revisión ver Sun et al.; CXCL12/CXCR4/CXCR7 Chemokine Axis and Cancer Progression; Cancer Metastasis Rev. 2010, 29(4), 709-722).

Los presentes moduladores CXCR7 pueden ser útiles, solos o en combinación, en enfermedades en las que se ha demostrado que la modulación CXCR7 utilizando siARN, shARN, microARNs, sobreexpresión, animales knock-out CXCR7, agonistas CXCR7, antagonistas CXCR7, anticuerpos o nanocuerpos alteran el crecimiento tumoral en modelos experimentales de enfermedad como agentes únicos, o en combinación con terapias citotóxicas que incluyen, entre otros, el carcinoma hepatocelular (Xue TC et al.; Down-regulation of CXCR7 inhibits the growth and lung metastasis of human hepatocellular carcinoma cells with highly metastatic potential; Exp Ther Med. 2012, 3(1):117-123; Zheng et al.; Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells; Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2010, 11;29:31), sarcoma de Kaposi Raggo C et al.; Novel cellular genes essential for transformation of endothelial cells by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus; Cancer Res. 2005, 65(12):5084-95), leucemia de células T (Jin Z et al.; CXCR7 is inducible by HTLV-1 Tax and promotes growth and survival of HTLV-1-infected T cells; Int J Cancer. 2009, 125(9):2229-35), linfoma (Burns JM et al.; A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development; J Exp Med. 2006, 203(9):2201-13), carcinomas de pulmón, cáncer de mama (Miao Z et al.; CXCR7 (RDC₁) promotes breast and lung tumor growth in vivo and is expressed on tumor-associated vasculature. PNAS. 2007, 104(40):15735-40), rhabdiosarcoma (Grymura K et al.; Overlapping and distinct role of CXCR7-SDF-1/ITAC and CXCR4-SDF-1 axes in regulating metastatic behavior of human rhabdomyosarcomas; Int J cancer. 2010, 127(11):2554-68), cáncer de próstata (Wang J et al.; The role of CXCR7/RDC₁ as a chemokine receptor for CXCL12/SDF-1 in prostate cancer; J Biol Chem. 2008, 283(7):4283-94), cáncer pancreático (Shakir M et al.; The chemokine receptors CXCR4/CXCR7 and their primary heterodimeric ligands CXCL12 and CXCL12/high mobility group box 1 in pancreatic cancer growth and development: finding flow; Pancreas. 2015, 44(4):528-34), cáncer escamoso esofágico (Zhou SM et al.; miR-100 suppresses the proliferation and tumor growth of esophageal squamous cancer cells via targeting CXCR7; Oncol Rep. 2016, 35(6):3453-9), cáncer de endometrio (Long P et al.; Inhibition of CXCR4 and CXCR7 for reduction of cell proliferation and invasion in human endometrial cancer; Tumour Biol. 2016, 37(6):7473-80), carcinoma papilar tiroideo (Zhang H et al.; The chemokine receptor CXCR7 is a critical regulator for the tumorigenesis and development of papillary thyroid carcinoma by inducing angiogenesis in vitro and in vivo; Tumour Biol. 2016, 37(2):2415-23), carcinoma oral de células escamosas (Chen N et al.; CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis contributes to cell motilities of oral squamous cell carcinoma; Tumour Biol. 2016, 37(1):567-75), metástasis de pulmón (Goguet-Surmenian et al.; CXCR7-mediated progression of osteosarcoma in the lungs.; Br J Cancer. 2013, 109(6):1579-85), melanoma (McConnell AT et al.; The prognostic significance and impact of the CXCR4/CXCR7/CXCL12 axis in primary cutaneous melanoma; Br J Dermatol. 2016, doi: 10.1111/bjd.14720), cáncer de vejiga (Liu L et al.; Decreased expression of miR-430 promotes the development of bladder cancer via the upregulation of CXCR7; Mol Med Rep. 2013, 8(1):140-6), mieloma múltiple (Azab AK et al.; CXCR7-dependent angiogenic mononuclear cell trafficking regulates tumor progression in multiple myeloma; Blood. 2014, 124(12):1905-14), osteosarcoma (Zhang Y et al.; Knockdown of CXCR7 inhibits proliferation and invasion of osteosarcoma cells through inhibition of the PI3K/Akt and β -arrestin pathways; Oncol Rep. 2014, 32(3):965-72), cáncer de colon (Wang HX et al.; Role of CXCR7 chemokine receptor type 7 in carcinogenesis and lymph node metastasis of colon cancer; Mol Clin Oncol. 2015, 3(6):1229-1232), astrocitomas grado IV (Walters MJ et al.; Inhibition of CXCR7 extends survival following irradiation of brain tumours in mice and rats; Br J Cancer. 2014, 110(5):1179-88), cánceres de cabeza y cuello (Maussang D et al.; Llama-derived single variable domains (nanobodies) directed against chemokine receptor CXCR7 reduce head and neck cancer cell growth in vivo; J Biol Chem. 2013, 288(41):29562-72), neuroblastoma (Lieberman J et al.; Involvement of the CXCR7/CXCR4/CXCL12 axis in the malignant progression of human neuroblastoma; Plos One. 2012, 7(8):e43665) y glioblastoma (Liu Y; Targeting chemokine receptor CXCR7 inhibits glioma cell proliferation and mobility; Anticancer Res. 2015, 35(1):53-64; Walters MJ et al.; Inhibition of CXCR7 extends survival following irradiation of brain tumours in mice and rats; Br J Cancer. 2014, 110(5):1179-88; Ebsworth K et al.; The effect of the CXCR7 inhibitor CCX662 on survival in the ENU rat model of glioblastoma; J Clin Oncol. 2012, 30(15):e13580); para alterar los vasos sanguíneos asociados con tumor (Miao Z et al.; CXCR7 (RDC₁) promotes breast and lung tumor

growth in vivo and is expressed on tumor-associated vasculature. *PNAS*. 2007, 104(40):15735-40); para reducir la siembra de células tumorales (Grymula K et al.; Overlapping and distinct role of CXCR7-SDF-1/ITAC and CXCR4-SDF-1 axes in regulating metastatic behavior of human rhabdomyosarcomas; *Int J cancer*. 2010, 127(11):2554-68); para regular la migración de leucocitos (Berahovich RD et al.; Endothelial expression of CXCR7 and the regulation of systemic CXCL12 levels; *Immunology*. 2014, 141(1):111-22); para reducir las puntuaciones clínicas de artritis reumatoide en ratones con artritis inducida por colágeno (Watanabe K et al.; Pathogenic role of CXCR7 in rheumatoid arthritis; *Arthritis Rheum*. 2010, 62(11):3211-20); para disminuir la gravedad clínica de la encefalomiелitis autoinmune experimental que influye en la infiltración de leucocitos y quimiotaxis microglial (Cruz-Orengo L et al.; CXCR7 antagonism prevents axonal injury during experimental autoimmune encephalomyelitis as revealed by in vivo axial diffusivity; *J Neuroinflammation*. 2011, 6; 8:170; Bao J et al.; CXCR7 suppression modulates microglial chemotaxis to ameliorate experimentally-induced autoimmune encephalomyelitis; *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Jan 1; 469(1):1-7); para reducir la actividad de enfermedad de nefritis autoinmune experimental (Brunn A et al.; Differential effects of CXCR4-CXCL12- and CXCR7-CXCL12-mediated immune reactions on murine P0106-125 -induced experimental autoimmune neuritis; *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013, 39(7):772-87); para promover la remielinización en un modelo de cuprizona, que promueve la maduración de células oligodendrogliales (Williams JL et al.; Targeting CXCR7/ACKR3 as a therapeutic strategy to promote remyelination in the adult central nervous system; *J Exp Med*. 2014, 5; 211(5):791-9; Gottle P et al.; Activation of CXCR7 receptor promotes oligodendroglial cell maturation; *Ann Neurol*. 2010, 68(6):915-24); para atenuar la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia crónica (Sartina E et al.; Antagonism of CXCR7 attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension; *Pediatr Res*. 2012, 71(6):682-8); para inducir el comportamiento tipo ansiolítico (Ikeda Y et al.; Modulation of circadian glucocorticoid oscillation via adrenal opioid-CXCR7 signaling alters emotional behaviour; *Cell*. 2013, 5; 155(6):1323-36); para activar una respuesta angiocrina para iniciar la regeneración hepática y resolver la fibrosis, para promover la reparación alveolar y reducir la fibrosis pulmonar (Cao Z et al.; Targeting of the pulmonary capillary vascular niche promotes lung alveolar repair and ameliorates fibrosis; *Nat Med*. 2016; 22(2):154-62); para limitar la migración de macrófagos que reduce la aterosclerosis (Zhao D et al.; Pioglitazone Suppresses CXCR7 Expression To Inhibit Human Macrophage Chemotaxis through Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ ; *Biochemistry*. 2015, 17; 54(45):6806-14; Ma W. et al.; Atorvastatin inhibits CXCR7 induction to reduce macrophage migration. *Biochem Pharmacol*. 2014, 1; 89(1):99-108); y para mejorar los efectos beneficiosos de las terapias basadas en células madre mesenquimáticas para isquemia renal/lesión por reperfusión (Liu H et al.; The role of SDF-1-CXCR4/CXCR7 axis in the therapeutic effects of hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells for renal ischemia/reperfusion injury; *Plos One*. 2012, 7(4):e34608).

Además, se ha propuesto que CXCR7 está implicado en la migración de células madre cardíacas (Chen D et al.; Crosstalk between SDF-1/CXCR4 and SDF-1/CXCR7 in cardiac stem cell migration; *Sci Rep*. 2015, 5:16813), vasculopatía de aloinjerto crónica (Thomas MN et al.; SDF-1/CXCR4/CXCR7 is pivotal for vascular smooth muscle cell proliferation and chronic allograft vasculopathy; *Transpl Int*. 2015, 28(12):1426-35), enfermedad intestinal inflamatoria (Werner L et al.; Involvement of CXCR4/CXCR7/CXCL12 Interactions in Inflammatory bowel disease; *Theranostics*. 2013, 3(1):40-6), rinosinusitis crónica (Patadia M et al.; Evaluation of the presence of B-cell attractant chemokines in chronic rhinosinusitis; *Am J Rhinol Allergy*. 2010, 24(1):11-6), human pulmonary vascular diseases (Rafii S et al.; Platelet-derived SDF-1 primes the pulmonary capillary vascular niche to drive lung alveolar regeneration; *Nat Cell Biol*. 2015, 17(2):123-36) y desarrollo de preeclampsia grave (Lu J et al.; CXCR4, CXCR7, and CXCL12 are associated with trophoblastic cells apoptosis and linked to pathophysiology of severe preeclampsia.; *Exp Mol Pathol*. 2016, 100(1):184-91). Además de las enfermedades mencionadas antes, los moduladores CXCR7 pueden ser útiles en el tratamiento del rechazo de aloinjerto renal, lupus eritematoso sistémico, osteoartritis, enfermedades vasculares pulmonares, insuficiencia renal aguda, isquemia, rechazo de aloinjerto crónico, síndrome coronario agudo, sistema nervioso central lesionado; hiperlipidemia, trasplante de HSCs, isquemia cerebral, hipertensión, hipertensión pulmonar, síndrome urémico hemolítico asociado con toxina Shiga, VIH/SIDA; lesión pulmonar aguda, asma, cirrosis, trastornos relacionados con el estrés, retinopatía diabética proliferativa, encefalitis del virus del Nilo Occidental, lesión vascular y fibrosis pulmonar.

Desde el punto de vista mecanístico, los estudios recientes han proporcionado evidencia creciente de que la activación de la vía CXCL12 es un mecanismo potencial de resistencia tumoral tanto a terapias convencionales como a agentes biológicos a través de múltiples acciones complementarias: (i) mediante la promoción directa de la supervivencia, invasión de células cancerígenas y el fenotipo de células madre de cáncer y/o iniciadoras del tumor; (ii) mediante el reclutamiento de "estroma distal" (es decir, células derivadas de la médula ósea mieloide) para facilitar la supresión inmune, recurrencia del tumor y metástasis; y (iii) mediante la promoción de la angiogénesis directamente o de una manera paracrina (Duda DG et al; CXCL12 (SDF1alpha)-CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anticancer therapies?; **Clin Cancer Res**; 2011, **17(8)**); datos preclínicos y clínicos recientemente descritos que apoyan el uso potencial de agentes anti-CXCL12 que incluyen moduladores CXCR7 como sensibilizadores a terapias actualmente disponibles en tratamientos contra el cáncer. Además, el aumento de la expresión de CXCR7 en el endotelio parece ser crítico para la infiltración inflamatoria en enfermedades autoinmunes. CXCL12 y CXCL11 son ligandos clave en la respuesta inmune inflamatoria: (i) mediante la acción sobre la migración celular, sobre la adhesión celular y la supervivencia celular (Kumar R et al.; CXCR7 mediated G12 independent activation of ERK and Akt promotes cell survival and chemotaxis in T cells; *Cell Immunol*. 2012, 272(2):230-41); (ii) mediante la conducción de la diferenciación y polarización de las células, es decir, macrófagos (Ma W. et al.; Atorvastatin inhibits CXCR7 induction to reduce macrophage migration. *Biochem Pharmacol*. 2014, 1; 89(1):99-108), CD4+ T cells /Zohar Y et al.; CXCL11-dependent induction of FOXP3-negative regulatory T cells suppresses autoimmune encephalomyelitis; *J Clin Invest*.

2014, 124(5):2009-22), progenitores de oligodendrocitos (Gottle P et al.; Activation of CXCR7 receptor promotes oligodendroglial cell maturation; Ann Neurol. 2010, 68(6):915-24); (iii) mediante la participación en los procesos de anidamiento (Lewellis SW et al.; Precise SDF1-mediated cell guidance is achieved through ligand clearance and microRNA-mediated decay. J Cell Biol. 2013, 4; 200(3):337-55). En consecuencia, el direccionamiento de CXCR7 y por lo tanto la regulación del nivel de sus ligandos pueden tener un papel decisivo en la patogénesis de una amplia variedad de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Sanchez-Martin et al (Sanchez-Martin et al.; CXCR7 impact on CXCL12 biology and disease; Trends Mol Med. 2013, 19(1):12-22) recientemente discutieron la desregulación de CXCR7 en la enfermedad y destacaron el hecho de que este receptor es un objetivo terapéutico atractivo para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamación.

De este modo, los presentes antagonistas de CXCR7 pueden ser útiles, solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos y/o quimioterapia y/o radioterapia y/o inmunoterapia; en particular en combinación con quimioterapia, radioterapia, inhibidores de EGFR, inhibidores de aromatasa, inmunoterapia tales como especialmente bloqueo de PD1 y/o PDL1 y/o bloqueo CTLA4 u otras terapias dirigidas; para la prevención/profilaxis o tratamiento de cánceres tales como carcinomas; adenocarcinomas; tumores neuroendocrinos; cáncer de piel que incluyen melanoma y melanoma metastásico; cáncer de pulmón que incluye cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer metastásico; metástasis pulmonar; cáncer de vejiga que incluyen cáncer de vejiga urinaria; carcinoma de células uroteliales; carcinomas renales que incluyen carcinoma de células renales; carcinoma de células renales metastásico, carcinoma de células claras renales metastásicas; cánceres gastrointestinales que incluyen carcinoma de colon, adenoma colorrectal, adenocarcinoma colorrectal, cáncer colorrectal, cáncer colorrectal metastásico, poliposis adenomatosa familiar (FAP), cáncer esofágico, carcinoma oral de células escamosas; cáncer gástrico, cáncer de vesícula biliar, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular; cáncer de páncreas tal como adenocarcinoma pancreático o carcinoma ductal pancreático (adeno); cáncer endometrial; cáncer de ovarios; cáncer de cuello uterino; neuroblastoma; cáncer de próstata que incluyen cáncer de próstata resistente a castraciones; tumores cerebrales que incluyen metástasis cerebrales, gliomas malignos, glioblastoma multiforme, meduloblastoma, meningiomas; cáncer de mama que incluyen carcinoma de mama triple negativo; tumores orales; tumores nasofaríngeos; cáncer torácico; cáncer de cabeza y cuello; leucemias que incluyen leucemia mieloide aguda, leucemia de células t adultas; carcinoma tiroideo que incluyen carcinoma papilar de tiroides; coriocarcinoma; sarcoma de Ewing; osteosarcoma; rhabdomyosarcoma; sarcoma de Kaposi; linfoma que incluyen el linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma MALT; linfoma de células B primario intraocular, mielomas múltiples y tumores inducidos por virus; y enfermedades que implican metástasis mediada por CXCR7 y/o CXCL12 y/o CXCL11, quimiotaxis, adhesión celular, migración trans-endotelial, proliferación y/o supervivencia celular.

Específicamente, el papel potencial de CXCR7 en tumores cerebrales, glioma maligno y en glioblastoma multiforme es conocido a partir de la bibliografía. Los moduladores de la vía CXCL12 que incluyen los moduladores CXCR7 se han mencionado como agentes terapéuticos potenciales para tratar el cáncer cerebral en combinación con agentes quimioterapéuticos o radioterapia. Por ejemplo, (Hattermann et al.; The chemokine receptor CXCR7 is highly expressed in human glioma cells and mediates antiapoptotic effects; Cancer research 2010, 70 (8):3299-3308) enseñan que la "estimulación con CXCL12 evitó la apoptosis inducida por camptotecina y temozolomida y que un antagonista de CXCR7 redujo el efecto antiapoptótico de CXCL12". Los autores concluyeron que "CXCR7 es un receptor funcional para CXCL12 en astrocitos/glioblastomas y media la resistencia a la apoptosis inducida por fármacos". Además, Hattermann et al (Hattermann et al.; CXCL12 mediates apoptosis resistance in rat C6 glioma cells; Oncol Rep. 2012, 27: 1348-1352) enseñan que "CXCL12 anula el efecto antiproliferativo de la temozolomida". Los autores también enseñan que este efecto puede ser anulado casi completamente por un antagonista específico de CXCR7, "lo que indica que el efecto anti-apoptótico de CXCL12 es mediado principalmente a través de CXCR7". Ebsworth et al (Ebsworth et al.; Neuro Oncol (2013) 15 (suppl 3):iii37-iii61. Ebsworth et al. (Ebsworth et al., Neuro Oncol (2013) 15 (supl. 3): iii37 - iii61 ET - 023) enseñan que un antagonista de CXCR7 prolonga significativamente la supervivencia cuando se administra en combinación con radioterapia en un modelo de rata de glioblastoma. Este hallazgo está respaldado por otros estudios (por ejemplo, Ebsworth K et al.; The effect of the CXCR7 inhibitor CCX662 on survival in the ENU rat model of glioblastoma; J Clin Oncol. 2012, 30(15) e13580; Walters MJ et al.; Inhibition of CXCR7 extends survival following irradiation of brain tumours in mice and rats; Br J Cancer. 2014, 110(5):1179-88) que revela que la inhibición in vivo de CXCR7 en concierto con radioterapia produce una extensión significativa del tiempo de supervivencia en otro modelo de rata de glioblastoma. Además, Liu SC et al (Liu SC et al.; Neuro-Oncology 2014; 16(1):21-28) enseñan que la inhibición de CXCL12 después de la irradiación inhibe la recidiva tumoral en tumores cerebrales autóctonos en ratas. (Liu SC et al.; Blockade of SDF-1 after irradiation inhibits tumor recurrences of autochthonous brain tumors in rats; Neuro Oncol. 2013, 16(1):21-8) también enseñan que la inhibición de CXCL12 en un modelo de metástasis cerebral después de la irradiación produjo una marcada inhibición del crecimiento del tumor y la prolongación de la vida útil en comparación con la irradiación sola. Calatozzolo C et al (Calatozzolo C et al.; Expression of the new CXCL12 receptor, CXCR7, in gliomas; Cancer Biol Ther. 2011, 11(2), 1-12) enseña en experimentos in vitro que los antagonistas de CXCR7 mostraron una inhibición completa de proliferación del glioma.

Específicamente, se ha descrito en la literatura un papel para CXCR7 en tumores de páncreas. Shakir et al. (Shakir M et al.; The chemokine receptors CXCR4/CXCR7 and their primary heterodimeric ligands CXCL12 and CXCL12/high mobility group box 1 in pancreatic cancer growth and development: finding flow; Pancreas. 2015, 44(4):528-34) observaron que CXCR4 y CXCR7, después de la interacción con CXCL12, activan las proteínas quinasas corriente abajo que promueven un comportamiento más agresivo. Además, la expresión de CXCR7 y CXCL12 se correlaciona

con los grados histológicos de los tumores (Liu Z et al.; Expression of stromal cell-derived factor 1 and CXCR7 ligand receptor system in pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol.* 2014, 12:348). Estos hallazgos se confirmaron por Heinrich EL et al. (Heinrich EL et al.; Chemokine CXCL12 activates dual CXCR4 and CXCR7-mediated signaling pathways in pancreatic cancer cells; *J Transl Med.* 2012, 10:68). Por lo tanto, los moduladores de CXCR7 pueden ser útiles en el tratamiento de los cánceres de páncreas.

Los moduladores de CXCR7 también pueden ser útiles en el tratamiento del carcinoma papilar tiroideo. Liu Z et al. (Liu Z et al.; The involvement of CXCR7 in modulating the progression of papillary thyroid carcinoma; *J Surg Res.* 2014, 191(2):379-88) describió que el ARN mensajero CXCR7 y los niveles de proteína aumentaron marcadamente en el carcinoma papilar tiroideo y se correlacionó con la progresión tumoral. La CXCR7 puede regular la proliferación, ciclo celular, apoptosis, invasión y la expresión de proteínas reguladoras del ciclo celular implicadas en la transición de fase S-G2. La inactivación de CXCR7 en células de carcinoma papilar tiroideo suprimió la proliferación y invasión celular, indujo la detención de fase S, y promovió la apoptosis. Zhang H et al demostraron además que CXCR7 afecta al crecimiento de células de carcinoma papilar de tiroides y participa en la tumorigénesis del carcinoma papilar de tiroides, probablemente a través de la regulación de la angiogénesis por el VEGF o IL-8 proangiogénico. (Zhang H et al.; The chemokine receptor CXCR7 is a critical regulator for the tumorigenesis and development of papillary thyroid carcinoma by inducing angiogenesis in vitro and in vivo; *Tumor Biol.* 2016, 37(2):2415-23). La expresión y función del eje de CXCR7 en el cáncer de tiroides fue confirmada por Zhu X et al. (by Zhu X et al.; Expression and function of CXCL12/CXCR4/CXCR7 in thyroid cancer; *Int J Oncol.* 2016, 48(6):2321-9)

Los moduladores de CXCR7 también pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer de pulmón: usando una combinación de la sobreexpresión de interferencia de ARN. (Miao Z et al.; CXCR7 (RDC₁) promotes breast and lung tumor growth in vivo and is expressed on tumor-associated vasculature. *PNAS.* 2007, 104(40):15735-40) estableció que CXCR7 promueve el crecimiento de tumores formados a partir de células de cáncer de mama y pulmón y mejora las metástasis pulmonares experimentales. Iwakiri S et al. (Iwakiri S et al.; Higher expression of chemokine receptor CXCR7 is linked to early and metastatic recurrence in pathological stage I nonsmall cell lung cancer; *Cancer.* 2009, 115(11):2580-93) observó que una mayor expresión de CXCR7 está ligada a la recurrencia temprana y metastásica en el cáncer de pulmón de células no pequeñas de estadio I patológico.

Los moduladores CXCR7 también pueden ser útiles en el tratamiento del carcinoma hepatocelular: se informó que la expresión de CXCR7 está aumentada en los tejidos de carcinoma hepatocelular. La inactivación de la expresión de CXCR7 inhibió significativamente la invasión de células de carcinoma hepatocelular, adhesión y angiogénesis. Además, la regulación a la baja de la expresión de CXCR7 conduce a una reducción del crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto de carcinoma hepatocelular (Zheng K et al.; Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells; *J Exp Clin Cancer Res.* 2010, 29:31). Monnier J et al. también observó en una cohorte de 408 carcinoma hepatocelular humano, que CXCR7 fue significativamente mayor en los tumores en comparación con los controles de hígado normal (Monnier J et al.; CXCR7 is up-regulated in human and murine hepatocellular carcinoma and is specifically expressed by endothelial cells; *Eur J Cancer.* 2012, 48(1):138-48). La tinción inmunohistoquímica en las secciones de carcinoma hepatocelular humano confirmó que la expresión de CXCR7 fue mucho mayor en los tejidos cancerosos. Usando ARNi de CXCR7 en una línea celular de carcinoma hepatocelular, TC et al observaron que la regulación por disminución de CXCR7 el crecimiento de tumores y el número de metástasis pulmonares en ratones desnudos. Por otra parte, las micromatrices de tejido mostraron que HCCs con alta expresión de CXCR7 eran propensos a metástasis a los pulmones. La regulación por disminución de CXCR7 inhibe el crecimiento y la metástasis pulmonar de células de carcinoma hepatocelular humano con un potencial altamente metastásico (Xue TC et al, Down-regulation of CXCR7 inhibits the growth and lung metastasis of human hepatocellular carcinoma cells with highly metastatic potential; *Exp Ther Med.* 2012, 3(1):117-123).

Los moduladores de CXCR7 también pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer de colon metastásico: Guillemot et al. (Guillemot et al.; CXCR7 receptors facilitate the progression of colon carcinoma within lung not within liver; *Br J Cancer.* 2012, 107(12):1944-9) observaron que después de la inyección de células de cáncer colorrectal, los ratones tratados con antagonistas de CXCR7 exhibieron una reducción significativa en la metástasis pulmonar. Wang HX et al estudiaron la expresión de CXCR7 en una muestra de cáncer de colon y observaron que los niveles de CXCR7 eran significativamente más altos en tumores de colon en comparación con los del tejido de colon normal. Además, los tumores de colon metastásico de ganglios linfáticos mostraron una expresión significativamente mayor de CXCR7 en comparación con tumores no metastáticos (Wang HX et al.; Role of CXCR7 chemokine receptor type 7 in carcinogenesis and lymph node metastasis of colon cancer; *Mol Clin Oncol.* 2015, 3(6):1229-1232).

Los moduladores de CXCR7 también pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello: un nanoanticuerpo dirigido contra CXCR7 redujo el crecimiento del cáncer de cabeza y cuello in vivo Maussang D et al.; Llama-derived single variable domains (nanobodies) directed against chemokine receptor CXCR7 reduce head and neck cancer cell growth in vivo; *J Biol Chem.* 2013, 288(41):29562-72). Además, los mismos autores analizaron una amplia variedad de biopsias de tumores y mostraron una alta expresión de CXCR7 en cáncer de cabeza y cuello.

También se informa que CXCR7 se expresa en metástasis cerebral (Salmaggi et al.; CXCL12, CXCR4 and CXCR7 expression in brain metastases. *Cancer Biol Ther.* 2009, 8:17, 1-7). Los autores concluyeron que la vía CXCL12/CXCR4/CXCR7 podría ser un objetivo interesante para investigaciones adicionales que investiguen el papel de estas moléculas en la invasión y proliferación de células metastásicas.

Específicamente, el impacto de CXCR7 sobre enfermedades desmielinizantes inflamatorias es conocido a partir de la literatura. CXCR7 se expresa en diversas regiones a lo largo del cerebro del ratón adulto y su expresión está regulada por aumento en el modelo de ratón para la esclerosis múltiple (Banisadr G et al.; Pattern of CXCR7 Gene Expression in Mouse Brain Under Normal and Inflammatory Conditions; *J Neuroimmune Pharmacol.* 2016 Mar; 11(1):26-35). Los patrones de expresión alterados de CXCL12 en la barrera hematoencefálica (BBB) están involucrados en la esclerosis múltiple y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad (McCandless EE et al.; Pathological expression of CXCL12 at the blood-brain barrier correlates with severity of multiple sclerosis; *Am J Pathol.* 2008, 172(3):799-808). Se ha demostrado que el antagonismo de CXCR7 es efectivo en encefalomiелitis autoinmune experimental en ratones. Estos estudios recientes implican fuertemente a CXCR7 como una molécula modificadora de la enfermedad en la esclerosis múltiple a través de mecanismos complementarios: (i) mediante la facilitación de la entrada de leucocitos en el espacio perivascular mediante la redistribución de CXCL12 en la BBB (Cruz-Orengo L et al.; CXCR7 antagonism prevents axonal injury during experimental autoimmune encephalomyelitis as revealed by in vivo axial diffusivity; *J Neuroinflammation.* 2011, 6; 8:170; Cruz-Orengo L et al.; CXCR7 influences leukocyte entry into the CNS parenchyma by controlling abluminal CXCL12 abundance during autoimmunity; *J Exp Med.* 2011, 14; 208(2):327-39) y regular la activación mediada por CXCR4 (Hartmann TN et al.; A crosstalk between intracellular CXCR7 and CXCR4 involved in rapid CXCL12-triggered integrin activation but not in chemokine-triggered motility of human T lymphocytes and CD34+ cells; *J Leukoc Biol.* 2008.; 84(4):1130-40) (ii) por efecto directo sobre la quimiotaxis microglial (Bao J et al.; CXCR7 suppression modulates microglial chemotaxis to ameliorate experimentally-induced autoimmune encephalomyelitis; *Biochem Biophys Res Commun.* 2016 Jan 1; 469(1):1-7) (iii) mediante la promoción de la remielinización a través de niveles de aumento de CXCL12 que potencian la maduración de las células progenitoras de los oligodendrocitos mediados por CXCR4 (Williams JL et al.; Targeting CXCR7/ACKR3 como estrategia terapéutica para promover la remielinización en el sistema nervioso central adulto, La activación del receptor CXCR7 promueve la maduración de las células oligodendrogiales, *Ann Neurol.*, 2010, 68 (6): 915 - 24). En consecuencia, el antagonismo de CXCR7 podría prevenir terapéuticamente la inflamación y mejorar la reparación de la mielina en el SNC adulto desmielinizado.

Además, se ha demostrado que el antagonismo de CXCR7 es efectivo en un modelo de ratón para el síndrome de Guillain-Barré. En efecto, Brunn et al (Brunn A et al.; Differential effects of CXCR4-CXCL12- and CXCR7-CXCL12-mediated immune reactions on murine P0106-125 -induced experimental autoimmune neuritis; *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013, 39(7):772-87) enseñan que "la antagonización de CXCR7 redujo la prevalencia de la enfermedad al 75% y redujo de manera impresionante la actividad de la enfermedad" en un modelo murino de neuritis autoinmune experimental. Los autores concluyen que "interacción de CXCR7/CXCL12 es un control de aaceos para las células patógenas".

Específicamente, el papel potencial de CXCR7 en la artritis reumatoide es conocido a partir de la literatura. Se informa que CXCR7 se expresa en células endoteliales en la sinovial. También se encontraron niveles elevados de ARNm de CXCL12 y CXCL11 en el tejido sinovial de pacientes con artritis reumatoide (Ueno et al.; The production of CXCR3-agonistic chemokines by synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis; *Rheumatol Int.* 2005, 25(5):361-7). Se demostró que CXCL12 desempeña un papel central en la acumulación de células T CD4 + y monocitos en el sinovio ((Nanki T et al.; Stromal cell-derived factor-1-CXC chemokine receptor 4 interactions play a central role in CD4+ T cell accumulation in rheumatoid arthritis synovium; *J Immunol.* 2000, 165(11):6590-8; Blades MC et al.; Stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) induces monocyte migration into human synovium transplanted onto SCID Mice; *Arthritis Rheum.* 2002 Mar; 46(3):824-36). Además, CXCL12 participa en el proceso de la artritis reumatoide a través de sus funciones pro-angiogénicas y su acción en el reclutamiento y diferenciación de osteoclastos. Por lo tanto, se han propuesto moduladores de la vía CXCL12 que incluye moduladores CXCR7 como posibles agentes terapéuticos para tratar la artritis reumatoide. Villalvilla et al (Villalvilla A et al.; SDF-1 signaling: a promising target in rheumatic diseases; *Expert Opin Ther Targets.* 2014, 18(9):1077-87) recientemente discutieron los datos preclínicos y clínicos que apoyan el uso potencial de agentes anti-CXCL12 en tratamientos de artritis reumatoide. Watanabe et al (Watanabe K et al.; Pathogenic role of CXCR7 in rheumatoid arthritis; *Arthritis Rheum.* 2010, 62(11):3211-20), enseñan que un inhibidor de CXCR7 reduce profiláctica y terapéuticamente los signos clínicos de la enfermedad y la angiogénesis en un modelo de artritis inducido por colágeno en ratón.

Específicamente, CXCR7 está implicado en varios trastornos inflamatorios. Por ejemplo, CXCL12 y CXCL11 están implicados en procesos inflamatorios pulmonares crónicos (Petty JM et al.; Pulmonary stromal-derived factor-1 expression and effect on neutrophil recruitment during acute lung injury; *J Immunol.* 2007, 178(12):8148-57; Porter JC et al.; Polarized localization of epithelial CXCL11 in chronic obstructive pulmonary disease and mechanisms of T cell egression; *J Immunol.* 2008, 180(3):1866-77). Se halló que CXCL12 reguló por aumento en el pulmón en modelos humanos y animales (Phillips RJ et al.; Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis; *J Clin Invest.* 2004, 114(3):438-46). Se ha demostrado que los agentes anti-CXCL12 atenúan la inflamación pulmonar y la hipereactividad de las vías respiratorias en los modelos de asma (Gasparik V et al.; Prodrugs of a CXC Chemokine-12 (CXCL12) Neutraligand Prevent Inflammatory Reactions in an Asthma Model in Vivo; *ACS Med Chem Lett.* 2012 Jan 12; 3(1):10-4; Lukacs NW et al.; AMD3100, un antagonista CXCR4, atenúa la inflamación pulmonar alérgica e hiperactividad de vías respiratorias; *Am J Pathol.* 2002, 160(4):1353-60). Petty et al. (Petty JM et al.; Pulmonary stromal-derived factor-1 expression and effect on neutrophil recruitment during acute lung injury. *J Immunol.* 2007, 178(12):8148-57) enseñan que el bloqueo de CXCL12 atenúa la neutrofilia tardía en la lesión pulmonar aguda en ratones. Cao et al (Cao Z et al.; Targeting of the pulmonary capillary vascular niche promotes lung alveolar repair and ameliorates fibrosis; *Nat Med.* 2016.; 22(2):154-62) enseñan que el modulador de CXCR7 después de la lesión

pulmonar "promueve la reparación alveolar y reduce la fibrosis" en un modelo de ratón de fibrosis pulmonar. También se informa que CXCL12 y CXCL11 regulan por aumento en enfermedades intestinales inflamatorias (Koelink PJ et al.; Targeting chemokine receptors in chronic inflammatory diseases: an extensive review; *Pharmacol Ther.* 2012, 133(1):1-18). Se halló que CXCR7 reguló por aumento en las células T de sangre periférica en enfermedades intestinales inflamatorias (Werner L et al.; Reciprocal regulation of CXCR4 and CXCR7 in intestinal mucosal homeostasis and inflammatory bowel disease; *J Leukoc Biol.* 2011, 90(3):583-90). El autor postula que "la expresión aumentada de CXCR7 en la sangre periférica de pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias puede fomentar el aumento del influjo de células T a sitios de inflamación de la mucosa" (Werner L et al.; Involvement of CXCR4/CXCR7/CXCL12 Interactions in Inflammatory bowel disease; *Theranostics.* 2013, 3(1):40-6). En los modelos de ratón para enfermedades intestinales inflamatorias, los moduladores de la vía de CXCL12 pueden disminuir la infiltración de células T y reducir el daño tisular (Mikami S et al.; Blockade of CXCL12/CXCR4 axis ameliorates murine experimental colitis; *J Pharmacol Exp Ther.* 2008, 327(2):383-92; Xia XM et al.; CXCR4 antagonist AMD3100 modulates claudin expression and intestinal barrier function in experimental colitis; *PLoS One.* 2011, 6(11):e27282).

Se han hallado niveles elevados de CXCL12 y CXCL11 en la piel con psoriasis lesional (Chen SC et al.; Expression of chemokine receptor CXCR3 by lymphocytes and plasmacytoid dendritic cells in human psoriatic lesions; *Arch Dermatol Res.* 2010, 302(2):113-23; Zraggen S et al.; An important role of the SDF-1/CXCR4 axis in chronic skin inflammation; *PLoS One.* 2014, 9(4):e93665). Zraggen et al enseñan que el bloqueo de CXCL12 mejoró el curso de la inflamación de piel crónica en dos modelos diferentes de inflamación de piel tipo psoriasis.

Varios otros trastornos autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (SLE) presentan una expresión alterada de CXCR7/CXCR4 correlacionada con una migración promovida por CXCL12 de células B de SLE (Biajoux V et al.; Expression of CXCL12 receptors in B cells from Mexican Mestizo patients with systemic Lupus erythematosus; *J Transl Med.* 2012, 18; 10:251). Además, CXCL12 reguló por aumento de forma significativa en los riñones nefróticos en múltiples modelos murinos de lupus. Wang et al. (Wang A et al.; CXCR4/CXCL12 hyperexpression plays a pivotal role in the pathogenesis of lupus; *J Immunol.* 2009, 182(7):4448-58) enseñan que actúan sobre el eje CXCL12 es un buen objetivo terapéutico en el lupus, ya que un antagonista de CXCR4 mejora significativamente la enfermedad, lo que prolonga la supervivencia y reduce la nefritis y la linfoproliferación.

Los moduladores de CXCR7 también puede ser útiles en el tratamiento de la fibrosis: Cao Z et al (Cao Z. et al; Targeting of the pulmonary capillary vascular niche promotes lung alveolar repair and ameliorates fibrosis. *Nat Med.* 2016, 22(2):154-62) demostraron que la administración de un modulador de CXCR7 después de la lesión pulmonar promueve la reparación alveolar y reduce la fibrosis. También se describió un papel para CXCR7 en la fibrosis hepática (Ding BS et al.; Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis; *Nature.* 2014, 505(7481):97-102).

Las propiedades biológicas de los moduladores de CXCR7 también incluyen, pero sin limitación, cualquier función fisiológica y/o función celular unidas y/o controladas por sus ligandos CXCL11, CXCL12, BAM22 y sus péptidos relacionados. Por lo tanto, la reducción de CXCL12 sensibiliza a las células cancerosas a la quimioterapia in vivo y el tratamiento con CXCL12 bloquea la metástasis del carcinoma de colon (Duda et al.; CXCL12 (SDF1alpha)-CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anticancer therapies?; *Clin. Cancer Res.* 2011 17(8) 2074-2080; Naumann et al.; CXCR7 function as a scavenger for CXCL12 and CXCL11; *Plos One.* 2010, 5(2) e9175). CXCR7 es también un receptor para CXCL11 (alias subfamilia b de citoquina inducible pequeña, miembro 11, scyb11, alias proteína 9 inducible de interferón gamma, ip9, alias subfamilia b de citoquina inducible pequeña, miembro 9b, scyb9b) y por tanto moduladores de actividad CXCR7 también se pueden usar en las indicaciones con patología asociada a CXCL11 (Rupertus K et al.; Interaction of the chemokines I-TAC (CXCL11) and SDF-1 (CXCL12) in the regulation of tumor angiogenesis of colorectal cancer; *Clin Exp Metastasis.* 2014, 31(4):447-59; Zohar Y et al.; CXCL11-dependent induction of FOXP3-negative regulatory T cells suppresses autoimmune encephalomyelitis; *J Clin Invest.* 2014, 124(5):2009-22; Antonelli A et al.; Increase of interferon-γ inducible CXCL9 and CXCL11 serum levels in patients with active Graves' disease and modulation by methimazole therapy; *Thyroid.* 2013, 23(11):1461-9). CXCR7 funciona también como un receptor para el péptido opioide BAM22 y sus péptidos relacionados (péptido E, péptidos BAM12, BAM14, BAM18) y por lo tanto los moduladores de la actividad CXCR7 posiblemente también se pueden usar en indicaciones con patologías asociadas con péptidos opioides (Ikeda et al.; Modulation of circadian glucocorticoid oscillation via adrenal opioid-CXCR7 signaling alters emotional behaviour; *Cell.* 2013, 155, 1323-1336). También se ha demostrado que CXCR7 funciona como un receptor depurador para CXCL11 y CXCL12. En consecuencia, se ha demostrado que el direccionamiento de CXCR7 altera la concentración local de CXCL11 y CXCL12 que conduce a una desregulación de los gradientes de concentración de CXCL11 y CXCL12.

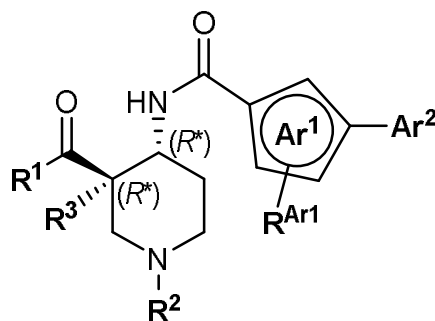
Los documentos WO2014/191929 y WO2016/087370 divulgan compuestos que son moduladores del receptor CXCR7 y difieren de los presentes compuestos al menos por el presente anillo de piperidina.

Se conocen ciertos compuestos de isoxazol que son bloqueadores de proteínas SMYD a partir del documento WO 2016/040515, donde los compuestos de WO2016/040515, el anillo de isoxazol está sustituido con ciertos sustituyentes (ciclo-) alquilo en lugar del presente sustituyente fenilo Ar²; y el resto piperidina no lleva un sustituyente carboxamida R¹-CO-. Ciertos compuestos de pirrol se conocen como agentes antibacterianos a partir de los documentos WO 2006/087543, WO 2005/026149 y *J. Med. Chem.* 2014, 57 (14), 6060 - 6082. Las diaminas cíclicas como inhibidores

del Factor Xa se conocen a partir del documento WO 2005/032490. El documento WO 2004/050024 divulga compuestos de piperidina como moduladores del receptor de quimioquinas.

La presente invención proporciona nuevos derivados de piperidina *trans*-3,4-disustituídos de fórmula (I) que son moduladores del receptor CXCR7, es decir, actúan como antagonistas del receptor CXCR7 y son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades que responden a la activación de los receptores CXCL12 y/o los receptores CXCL11, especialmente cáncer. En la prevención o tratamiento de cánceres, los compuestos de fórmula (I) también se pueden usar en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o radioterapia y/o terapia dirigida.

1) Un primer aspecto de la invención se refiere a nuevos derivados de piperidina de la fórmula (I);



Fórmula (I)

en la que

los dos sustituyentes del anillo piperidina: R¹-CO- y -NH-CO-Ar¹-Ar², están en una configuración *trans* relativa (es decir, la configuración relativa de los dos átomos de carbono quirales en la posición 3 y 4 del anillo piperidina es (3*R**,4*R**));

Ar¹ representa un grupo heteroarileno de 5 miembros no sustituido que contiene un átomo anular de azufre y uno o dos átomos anulares de nitrógeno, en el que el grupo -NH-CO- y Ar² están unidos en disposición meta a los átomos anulares de Ar¹;

Ar² representa fenilo (preferido) o heteroarilo de 6 miembros; en la que dicho fenilo o heteroarilo de 6 miembros está, de modo independiente, mono-, di- o trisustituido, en la que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de fluoro, cloro, metilo, ciano, metoxi o fluoroalquilo (C₁);

[notablemente, uno o dos de dichos sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de fluoro, cloro y metilo y los demás, de estar presentes, son fluoro; en especial **Ar²** representa fenilo que está mono-, di- o trisustituido, en la que los sustituyentes son, de modo independiente, fluoro o cloro; en particular **Ar²** representa fenilo que está mono-, di- o trisustituido con fluoro);

R¹ representa **R^{N1}R^{N2}N-**, en la que

- R^{N1}** representa

- hidrógeno;
- alquilo (C₁-₆) (en especial metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ter.-butilo, 1,2,2-trimetil-propilo);
- alquilo (C₁-₆) que está monosustituido con
 - hidroxilo;
 - alcoxi (C₁-₃) (en especial metoxi, etoxi);
 - 2-hidroxietoxi;
 - -CO-NH₂;
 - -SO₂-alquilo (C₁-₃) (en especial metansulfonilo);
 - ciano;
 - fluoroalcoxi (C₁-₃) (en especial trifluorometoxi);

- $\text{-NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$, en la que $\text{R}^{\text{N}3}$ y $\text{R}^{\text{N}4}$ representan, de modo independiente, hidrógeno o alquilo (C_{1-4}) (en especial $\text{-NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$ representa dimetilamino);

(en especial estando tal grupo $\text{R}^{\text{N}1}$ monosustituido, alquilo (C_{1-6}) es 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-1-metil-etilo, 2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo, 2-metoxi-etilo, 3-metoxi-propilo, 2-etoxi-etilo, 2-etoxi-1-metil-etilo, 2-metoxi-1,1-dimetil-etilo, 3-metoxi-1,1-dimetil-propilo, 2-(2-hidroxi-etoxi)-etilo, carbamoil-metilo, 2-metansulfonil-1,1-dimetil-etilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-trifluorometoxi-etilo);

- alquinilo (C_{2-6}) (en especial 1-metil-prop-2-inilo);
- fluoroalquilo (C_{2-5}) (en especial 2-fluoro-etilo, 2,2-difluoro-etilo, 2-fluoro-1-metil-etilo, 2-fluoro-1,1-dimetil-etilo, 2,2-difluoro-1-metil-etilo, 3,3,3-trifluoro-1,1-dimetil-propilo);

- alcoxi (C_{1-4}) (en especial metoxi);

- 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etilo;

- un grupo $\text{-L}^1\text{-Cy}^1$; en la que

- L^1 representa un enlace directo, -alquileo (C_{1-3})- o -cicloalquileo (C_{3-5}); y

- Cy^1 representa cicloalquilo (C_{3-6}); en la que dicho cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en la que dicho cicloalquilo (C_{3-6}) de modo independiente no está sustituido; o monosustituido con fluoro, metilo, hidroxilo, -CO-alcoxi (C_{1-4}) o ciano; o disustituido con fluoro o trisustituido con metilo y dos fluoro;

(en especial tal grupo $\text{-L}^1\text{-Cy}^1$ es ciclopropilo, ciclopentilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-metil-ciclobutilo, 1-ciclopropil-ciclopropan-1-ilo, 1-ciclobutil-etilo, 3-metil-tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-3-il-metilo, tetrahidrofuran-2-il-metilo, 1-tetrahidrofuran-2-il-etilo, oxetan-3-il-metilo, 3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilo, 1-(etoxicarbonil)-ciclopropilo o 1-ciano-ciclobutilo);

- un grupo $\text{-L}^2\text{-Ar}^3$, en el que

- L^2 representa un enlace directo; -alquileo (C_{1-4}); *-cicloalquileo (C_{3-5})-alquileo (C_{0-2})- en la que dicho cicloalquileo (C_{3-5}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, en la que el asterisco indica el enlace con el que Ar^3 está unido; *-alquilen (C_{1-2})-cicloalquileo (C_{3-5})- en la que dicho cicloalquileo (C_{3-5}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, en la que el asterisco indica el enlace con el que Ar^3 está unido; o -alquileo (C_{1-3})- que está monosustituido con hidroxilo trifluorometilo o -CO-alcoxi (C_{1-4}); y

- Ar^3 representa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros; en la que dicho fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros de modo independiente no está sustituido o mono- o disustituido; en la que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, hidroxilo, fluoroalquilo (C_{1-3}) o fluoroalcoxi (C_{1-3}); en la que, en caso de que Ar^3 represente heteroarilo de 6 miembros que es piridilo o pirimidinilo, tal piridilo o pirimidinilo puede estar presente adicionalmente en forma del respectivo N-óxido (para evitar dudas, se entiende que la expresión heteroarilo de 6 miembros comprende los grupos 1-oxi-piridinilo y 1-oxi-pirimidinilo);

(en especial tal grupo $\text{-L}^2\text{-Ar}^3$ es fenilo, bencilo, 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, 2-(2-cloro-fenil)-etilo, 2-(4-fluoro-fenil)-etilo, 2-(2-metil-fenil)-etilo, 2-(3-metil-fenil)-etilo, 2-(4-metil-fenil)-etilo, 2-(2-metoxi-fenil)-etilo, 2-fenil-propilo, 2-hidroxi-1-fenil-etilo, 2-hidroxi-2-fenil-etilo, 2-fenil-ciclopropilo; o 1-(3-bromo-fenil)-etilo, 1-fenil-ciclopropilo, 1-fenil-ciclobutilo, 2-fenil-ciclobutilo, 1-(3-cloro-fenil)-ciclopropilo, 1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropilo, 1-(3-fluoro-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-metil-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-hidroxi-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-metoxi-fenil)-etilo, 2-metil-2-(2-cloro-fenil)-propilo, 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil-metilo, 3-(3-cloro-fenil)-oxetan-3-ilo, 3-(4-fluoro-fenil)-oxetan-3-ilo, 3-(fenil)-oxetan-3-il-metilo, 3-(bencil)-oxetan-3-ilo, 1-(2-metoxi-fenil)-ciclopropilo, 1-(3-metoxi-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropilo, 2-etoxi-2-oxo-1-feniletilo; o

4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-il-metilo, tiazol-2-il-metilo, 4-metil-tiazol-5-il-metilo, 4-metil-tiazol-2-il-metilo, 5-metil-tiazol-2-il-metilo, 2-metil-tiazol-4-il-metilo, oxazol-5-il-metilo, 1-(2H-pirazol-3-il)-etilo, (1-metil-1H-pirazol-3-il)-metilo, 1-([1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilo, 1-(isoxazol-3-il)-etilo, 3-metil-isoxazol-5-il-metilo, 5-metil-isoxazol-3-il-metilo, 1-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etilo, (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-metilo, (2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-metilo, (3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilo, 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilo, 1-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etilo, 1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilo o 1-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclobutilo; o

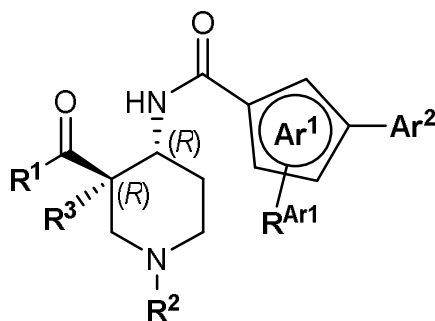
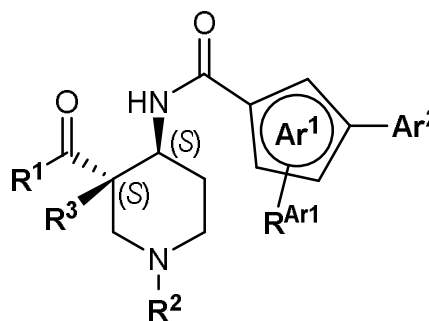
piridin-3-ilo, piridin-2-il-metilo, piridin-3-il-metilo, piridin-4-il-metilo, pirimidin-2-il-metilo, pirimidin-4-il-metilo, pirazin-2-il-metilo, 1-(piridin-2-il)-etilo, 1-(piridin-3-il)-etilo, 2-(piridin-2-il)-etilo, 1-metil-1-(piridin-2-il)-etilo, 1-(pirazin-2-il)-etilo, 1-(pirimidin-4-il)-etilo, 1-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-etilo, 1-(3-fluoro-piridin-2-il)-etilo, 1-(5-fluoro-piridin-2-il)-etilo, 1-(6-metil-piridin-2-il)-etilo, 2-hidroxi-1-(piridin-2-il)-etilo, 1-(1-oxi-piridin-2-il)-etilo, 1-(piridin-2-il)-ciclopropilo, 1-(piridin-4-il)-ciclopropilo, 1-(pirazin-2-il)-ciclopropilo, 1-(piridazin-3-il)-ciclopropilo, 1-(pirimidin-

- 5 2-il)-ciclopropilo, 1-(5-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropilo, 1-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)-etilo, 1-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclopropilo; o (6-metil-piridin-2-il)-metilo, 1-(pirimidin-2-il)-etilo, 1-metil-1-(pirimidin-2-il)-etilo, 1-(pirimidin-4-il)-ciclopropilo, 2-(pirimidin-2-il)-ciclobutilo, 2-(pirimidin-2-il)-ciclopentilo, 1-(1-oxi-pirimidin-2-il)-ciclopropilo, 1-(3-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropilo, [1-(piridin-2-il)-ciclopropil]-metilo, 1-(piridin-2-il)-ciclobutilo, 1-(1-oxi-piridin-2-il)-ciclopropilo, 2-metil-2-(piridin-2-il)-propilo, 2-metil-2-(3-metil-piridin-2-il)-propilo);
- y **R^{N2}** representa, de modo independiente, hidrógeno, alquilo (**C₁₋₄**) (en especial metilo, etilo, isopropilo) o fluoroalquilo (**C₂₋₃**) (en especial 2-fluoro-etilo);
- 10 • o **R^{N1}** y **R^{N2}** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 6 miembros seleccionado de
- azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo; cada uno, de modo independiente,
 - no sustituido;
 - o monosustituido con fluoro, metilo o hidroxilo;
 - o disustituido con fluoro;
- 15 ▪ o monosustituido con **Ar⁴**, en el que **Ar⁴** representa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros (en especial piridinilo); en el que dicho fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros es, de modo independiente, (en especial) no sustituido o mono- o disustituido; en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (**C₁₋₄**), alcoxi (**C₁₋₄**), halógeno, fluoroalquilo (**C₁₋₃**) o fluoroalcoxi (**C₁₋₃**); o
- morfolinilo;
- 20 (en especial tal grupo cíclico **R^{N1}R^{N2}N-** es azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 3-fluoro-azetidin-1-ilo, 3,3-difluoro-azetidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 3-fenilpirrolidin-1-ilo, 3-(piridin-2-il)-pirrolidin-1-ilo);
- R²** representa
- hidrógeno;
 - alquilo (**C₁₋₆**) (en especial etilo, isopropilo, isobutilo, ter.-butilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metil-butilo, 3,3-dimetilbutilo);
- 25 • alquilo (**C₂₋₆**) que está monosustituido con alcoxi (**C₁₋₃**) (en especial metoxi) o hidroxilo
- (en especial 2-hidroxietilo, 2-metoxi-etilo, 2-hidroxil-1-metil-propilo);
 - alqueno (**C₃₋₅**) (en especial alilo);
 - ciano-metilo;
 - fluoroalquilo (**C₂₋₃**) (en especial 3-fluoro-propilo);
- 30 • cicloalquil (**C₃₋₈**)-alquilo (**C₀₋₃**); en el que el cicloalquilo (**C₃₋₈**) no está sustituido o está mono- o disustituido en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (**C₁₋₃**) (en especial metilo), fluoro, hidroxilo, hidroxil-alquilo (**C₁₋₃**) (en especial hidroxil-metilo), alcoxi (**C₁₋₃**) (en especial metoxi) o fluoroalquilo (**C₁₋₃**) (en especial difluorometilo);
- 35 (en especial ciclobutilo, 2-metilciclobutilo, 2,2-dimetilciclobutilo, 3,3-dimetilciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, espiro[2,4]hept-4-ilo, espiro[3,3]hept-2-ilo, biciclo[2,2,1]hept-2-ilo, 2-metilciclopentilo, 2-(hidroximetil)-ciclopentilo, 3,3-dimetilciclopentilo, 2-etilciclopentilo, 3,3-dimetilciclohexilo, 2-fluoro-ciclohexilo, 4-fluoro-ciclohexilo, 4,4-difluoro-ciclohexilo, 2-hidroxil-ciclohexilo, 2-metoxi-ciclohexilo, 3-metoxi-ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 1-ciclopropil-etilo, (1-metil-ciclopropil)-metilo, (1-metil-ciclobutil)-metilo, 2-ciclopropil-etilo; o (1-fluoro-ciclopropil)-metilo, espiro[2,3]hex-5-ilo, biciclo[3,1,0]hex-3-ilo, 3,3-difluorociclobutilo, (2,2-difluorociclopropil)-metilo,
- 40 (3,3-difluorociclobutil)-metilo, (1-difluorometil-ciclopropil)-metilo);
- tietan-3-ilo;
 - cicloalqueno (**C₃₋₈**)-alquilo (**C₁₋₃**) (en especial ciclopenten-1-il-metilo); o
 - **Ar⁵-CH₂-**, en el que **Ar⁵** representa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros (en especial pirrolilo), en el que el fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros de modo independiente no está sustituido o mono- o disustituido, en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (**C₁₋₄**), alcoxi (**C₁₋₄**), halógeno, fluoroalquilo (**C₁₋₃**) o fluoroalcoxi (**C₁₋₃**); [en especial tal grupo **Ar⁵-CH₂-** es bencilo en el que el anillo fenilo de dicho bencilo no está sustituido o está mono- o disustituido, en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de
- 45

alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}) o fluoroalcoxi (C_{1-3}); en particular bencilo, en el que el anillo fenilo de dicho bencilo no está sustituido o está monosustituido con halógeno (en especial bencilo, 2-cloro-bencilo, 2-fluoro-bencilo, 4-fluoro-bencilo)]; y

R^3 representa hidrógeno o metilo (en especial hidrógeno).

- 5 Los compuestos de la fórmula (I) contienen al menos dos centros estereogénicos que están situados en la posición 3 y 4 del resto de piperidina. Se entiende que los dos sustituyentes del anillo piperidina: R^1 -CO- y -NH-CO-Ar¹-Ar², están en una configuración trans relativa (es decir la configuración relativa de dichos dos átomos de carbono quirales en la posición 3 y 4 del anillo piperidina es ($3R^*,4R^*$)). De esta manera, un compuesto de la fórmula (I) representa un compuesto de la fórmula (I_R) o un compuesto de la fórmula (I_S) o cualquiera de sus mezclas:

Fórmula (I_R)Fórmula (I_S)

La configuración relativa de estereoisómeros se denota así de la siguiente manera:

por ejemplo [2-(2-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido ($3R^*,4R^*$)-1-ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico denomina

- 15 [2-(2-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido ($3R,4R$)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico,

[2-(2-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido ($3S,4S$)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico,

o cualquier mezcla de estos dos enantiómeros que incluyen el racemato.

- 20 Además, los compuestos de las fórmulas (I), (I_R) y (I_S) pueden contener uno o varios otros centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o varios átomos de carbono asimétricos adicionales. Los compuestos de las fórmulas (I), (S_R) y (I_S) puede estar así presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar de una manera conocida por un experto en la técnica.

- 25 En caso de que un compuesto particular (o estructura genética) se designe como enantiómero (R) o (S) / porque tiene una configuración (R) o (S) absoluta, esta designación se ha de entender como que se refiere al respectivo compuesto (o estructura genética) en forma enantioméricamente enriquecida, en especial esencialmente pura. Del mismo modo, en el caso de que un centro asimétrico específico en un compuesto se designe como en configuración (R) o (S) o como en cierta configuración relativa, esta designación se ha de entender como referida al compuesto que está en forma enriquecida, en especial esencialmente pura, con respecto a la respectiva configuración de dicho centro asimétrico. Análogamente, las designaciones *cis* o *trans* (o designaciones (R^*,R^*)) se han de entender como haciendo referencia al respectivo estereoisómero de la respectiva configuración relativa en la forma enriquecida, en especial en forma esencialmente pura.

- La expresión “enriquecido”, cuando se usa en el contexto de estereoisómeros, se ha de entender en el contexto de la presente invención como que el respectivo estereoisómero está presente en una relación de al menos 70:30, en especial de al menos 90:10 (es decir, en una pureza de al menos el 70% en peso, en especial de al menos el 90% en peso), con respecto al otro respectivo estereoisómero / la totalidad de los otros respectivos estereoisómeros.

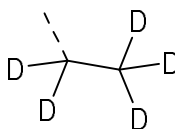
- La expresión “esencialmente puro”, cuando se usa en el contexto de estereoisómeros, se ha de entender en el contexto de la presente invención como que el respectivo estereoisómero está presente en una pureza de al menos el 95% en peso, en especial de al menos el 99% en peso, con respecto al otro respectivo estereoisómero / la totalidad del otro respectivo estereoisómero.

En algunas instancias, los compuestos de la fórmula (I) pueden contener formas tautoméricas. Estas formas tautoméricas están comprendidas en el alcance de la presente invención. Por ejemplo, en caso de que los presentes compuestos contengan anillos aromáticos heteroaromáticos que contienen átomos de nitrógeno del anillo no

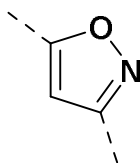
sustituídos que tiene una valencia libre tales como imidazol-2,4-diílo o [1,2,4]-triazol-3,5-diílo, estos anillos pueden estar presentes en formas tautoméricas. Por ejemplo, el grupo imidazol-2,4-diílo representa las formas tautoméricas 1*H*-imidazol-2,4-diílo y 3*H*-imidazol-2,4-diílo; y el grupo [1,2,4]triazol-3,5-diílo representa las formas tautoméricas 1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diílo, 2*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diílo y 4*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diílo.

La presente invención también incluye compuestos de la fórmula (I) isotópicamente marcados, en especial marcados con ²H (deuterio), compuestos que son iguales a los compuestos de la fórmula (I) excepto porque uno o varios átomos han sido reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente hallada en la naturaleza. Los compuestos de la fórmula (I) isotópicamente marcados, en especial marcados con ²H (deuterio) y sus sales están dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo ²H (deuterio) más pesado puede llevar a una mayor estabilidad metabólica, dando como resultado, por ejemplo, mayor vida media in vivo o menores requerimientos de dosis o pueden llevar a una menor inhibición de enzimas de citocromo P450, resultando, por ejemplo, en un mayor perfil de seguridad. En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula (I) no están isotópicamente marcados o están marcados sólo con uno o varios átomos de deuterio. En una subforma de realización, los compuestos de la fórmula (I) no están isotópicamente marcados. Los compuestos de la fórmula (I) isotópicamente marcados se pueden preparar análogamente a los procedimientos descritos después en la presente, pero usando la variación isotópica apropiada de reactivos o materiales de partida apropiados.

Los grupos deuterados se denominan de la siguiente manera: por ejemplo el grupo (1,1,2,2,2-*d*₅-etilo) denomina el residuo



En esta solicitud de patente, un enlace dibujado como una línea de puntos muestra el punto de unión del radical trazado. Por ejemplo, el radical dibujado más abajo



es un grupo isoxazol-3,5-diílo.

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades, y similares, pretende significar también un compuesto simple, sal o similares.

Cualquier referencia a los compuestos de la fórmula (I) se ha de entender como que se refiere a las sales (y en especial las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, como es apropiado y oportuno.

La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto objeto y exhiben mínimos efectos toxicológicos no deseados. Estas sales incluyen sales por adición de ácidos y/o bases inorgánicos u orgánicos según la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto objeto. Para referencia, ver, por ejemplo, “Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.”, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; y “Pharmaceutical Salts and Co-crystals”, Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Las definiciones proporcionadas en la presente pretenden aplicar de modo uniforme a los compuestos de la fórmula (I), según se define en cualquiera de las formas de realización 1) a 18), y, *mutatis mutandis*, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones, a menos que la definición establecida expresamente proporcione de otro modo una definición más amplia o más estrecha. Se ha de entender bien que una definición o una definición preferida de un término define y puede reemplazar el respectivo término de modo independiente (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de uno o de todos los otros términos como se define en la presente. Si no se define explícitamente de otro modo en la respectiva forma de realización o reivindicación, los grupos definidos en la presente no están sustituidos.

La expresión “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia, flúor o cloro, en especial flúor.

La expresión “alquilo”, usada solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada saturado que contiene uno a seis (en especial uno a cuatro) átomos de carbono. La expresión “alquilo (C_{x-y})” (x e y siendo cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se definió con anterioridad, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C₁₋₆) contiene de uno a seis átomos de carbono. Los

ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetil-propilo, 2,2-dimetil-propilo, 3-metil-butilo y 1,1,2-trimetil-propilo. Los ejemplos particulares de grupos alquilo (C_{1-6}) como se usa para R^2 son etilo, isopropilo, 2,2-dimetil-propilo, 3-metil-butilo y 3,3-dimetil-butilo. Los ejemplos particulares de grupos alquilo (C_{1-6}) como se usa para R^{N1} son metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ter.-butilo y 1,1,2-trimetil-propilo. Los ejemplos particulares de grupos alquilo (C_{1-4}) como se usa para R^{N2} son metilo, etilo e isopropilo, en especial metilo. Los ejemplos particulares de grupos alquilo (C_{1-4}) que son sustituyentes de Ar^1 , Ar^3 o Ar^4 son metilo y etilo, en especial metilo.

Los ejemplos de “alquilo (C_{1-6}) que está monosustituido con alcoxi (C_{1-3}) o hidroxilo” como se usa para R^2 son 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroximetilpropilo y 2-metoxietilo.

La expresión “-alquilenilo (C_{x-y})”, usada solo o en combinación, se refiere a grupo alquilo ligado de modo bivalente como se definió con anterioridad que contiene x y átomos de carbono. Con preferencia, los puntos de unión de cualquier grupo alquilo bivalentemente unido están en disposición 1,1-diílo o en 1,2-diílo. En caso de usar un grupo alquilenilo (C_{0-y}) en combinación con otro sustituyente, el término significa que dicho sustituyente está unido directamente con el resto de la molécula (es decir el grupo alquilo (C_0) representa un enlace directo que liga dicho sustituyente con el resto de la molécula) o se liga a través de un grupo alquilenilo (C_{1-y}) con el resto de la molécula. Los ejemplos de -alquilenilo (C_{1-4}) son los grupos -alquilenilo (C_{1-3}) metileno, etileno, etan-1,1-diílo, propan-1,2-diílo y propan-2,2-diílo, así como el grupo -alquilenilo (C_4)-2-metilpropan-1,2-diílo. En el caso de que un grupo ligador sea un grupo -alquilenilo (C_0), tal grupo se refiere a un enlace directo.

Los ejemplos de “-alquilenilo (C_{1-3}) que está monosustituido con hidroxilo o trifluorometilo” como se usa para L^2 son 1-trifluorometil-etan-1,1-diílo, 2-hidroxietan-1,2-diílo y 2-hidroxietan-1,1-diílo.

La expresión “alquinilo”, usada solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene uno a seis (en especial uno a cuatro) átomos de carbono en el que dicho grupo hidrocarbonado contiene al menos un enlace triple de carbono-carbono. La expresión “alquinilo (C_{x-y})” (siendo cada x e y un número entero), se refiere a un grupo alquinilo como se definió con anterioridad, que contiene x y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquinilo (C_{2-6}) contiene de dos a seis átomos de carbono. Un ejemplo de un grupo alquinilo es 1-metilprop-2-ino.

La expresión “alqueno”, usada solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene uno a seis (en especial uno a cuatro) átomos de carbono en el que dicho grupo hidrocarbonado contiene al menos un enlace doble de carbono-carbono. La expresión “alqueno (C_{x-y})” (siendo cada x e y un número entero), se refiere a un grupo alqueno como se definió con anterioridad, que contiene x y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alqueno (C_{2-6}) contiene de dos a seis átomos de carbono. Un ejemplo de un grupo alqueno es alilo.

La expresión “alcoxi”, usada solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O-, en el que el grupo alquilo es como se definió con anterioridad. La expresión “alcoxi (C_{x-y})” (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se definió con anterioridad que contiene x y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C_{1-4}) significa un grupo de la fórmula alquil (C_{1-4})-O-, en el que la expresión “alquilo (C_{1-4})” tiene el significado dado previamente. Los ejemplos de los grupos alcoxi son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi y ter.-butoxi. Un ejemplo preferido es metoxi.

La expresión “fluoroalquilo” se refiere a un grupo alquilo como se definió con anterioridad que contiene uno a cinco átomos de carbono en el que uno o varios (en especial 1, 2 ó 3; y posiblemente todos los) átomos de hidrógeno fueron reemplazados con flúor. La expresión “fluoroalquilo (C_{x-y})” (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo como se definió con anterioridad que contiene x y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoroalquilo (C_{1-3}) contiene de uno a tres átomos de carbono en el que uno a siete átomos de hidrógeno fueron reemplazados con flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen los grupos fluoroalquilo (C_1) difluorometilo y trifluorometilo, así como los grupos fluoroalquilo (C_{2-5}) 2-fluoro-etilo, 2,2-difluoro-etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-fluoro-1-metil-etilo, 2-fluoro-1,1-dimetil-etilo, 2,2-difluoro-1-metil-etilo y 3,3,3-trifluoro-1,1-dimetil-propilo.

La expresión “fluoroalquilenilo (C_{x-y})”, usada solo o en combinación, se refiere a grupo fluoroalquilo bivalentemente ligado como se definió con anterioridad que contiene x y átomos de carbono. Con preferencia, los puntos de unión de cualquier grupo fluoroalquilo bivalentemente ligado están en disposición 1,1-diílo. Un ejemplo es 2,2,2-trifluoroetan-1,1-diílo.

La expresión “fluoroalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi como se definió con anterioridad que contiene uno a tres átomos de carbono en el que uno o varios (y posiblemente todos los) átomos de hidrógeno fueron reemplazados con flúor. La expresión “fluoroalcoxi (C_{x-y})” (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi como se definió con anterioridad que contiene x y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoroalcoxi (C_{1-3}) contiene de uno a tres átomos de carbono en el que uno a siete átomos de hidrógeno fueron reemplazados con flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Un ejemplo preferido es trifluorometoxi.

La expresión “ciano” se refiere a un grupo -CN.

La expresión “cicloalquilo”, usada solo o en combinación, se refiere a un anillo carbocíclico mono- o bicíclico saturado que contiene tres a ocho átomos de carbono, en el que la expresión “cicloalquilo bicíclico” incluye grupos cicloalquilo fusionados, en puente y espiro-bicíclicos. La expresión “cicloalquilo (C_{x-y})” (siendo cada x e y un número entero), se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió con anterioridad que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo cicloalquilo (C_{3-8}) contiene de tres a ocho átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son los grupos cicloalquilo monocíclicos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; así como grupos cicloalquilo bicíclicos tales como espiro[2,4]hept-4-ilo, espiro[3,3]hept-2-ilo, biciclo[2,2,1]hept-2-ilo, espiro[2,3]hex-5-ilo y biciclo[3,1,0]hex-3-ilo. Se prefieren ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión “-cicloalquilenio (C_{x-y})-”, usada solo o en combinación, se refiere a grupo cicloalquilo bivalentemente ligado como se definió con anterioridad que contiene x a y átomos de carbono. Con preferencia, los puntos de unión de cualquier grupo cicloalquilo bivalentemente ligado están en disposición 1,1-diílo o 1,2-diílo. Los ejemplos son ciclopropan-1,1-diílo, ciclopropan-1,2-diílo, ciclobutan-1,1-diílo y ciclopentan-1,3-diílo; se prefieren ciclopropan-1,1-diílo y ciclobutan-1,1-diílo.

La expresión “cicloalquilo (C_{x-y})”, en el que dicho cicloalquilo (C_{x-y}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo”, se refiere a un grupo cicloalquilo (C_{x-y}) que contiene x a y átomos de carbono, en especial un grupo cicloalquilo (C_{3-6}) monocíclico, como se definió con anterioridad. Además, un átomo de carbono del anillo de dicho cicloalquilo (C_{x-y}) se puede reemplazar por un átomo de oxígeno. Estos grupos no están sustituidos o están sustituidos como se define explícitamente. Los ejemplos son en especial los grupos cicloalquilo (C_{3-6}) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo; así como oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropirranilo. Un “cicloalquilenio (C_{x-y}) preferido, en el que dicho cicloalquilenio (C_{x-y}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo” es oxetan-3,3-diílo.

La expresión “cicloalquil (C_{3-8})-alquilo (C_{0-3})” se refiere a un grupo cicloalquilo (C_{3-8}) como se definió con anterioridad (es decir tal grupo puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno como se define explícitamente) cuyo grupo está ligado con el resto de la molécula a través de un grupo alquilenio (C_{0-3}) como se definió con anterioridad. El grupo cicloalquilo (C_{3-8}) parte de cicloalquil (C_{3-8})-alquilo (C_{0-3}) no está sustituido o está sustituido como se define explícitamente. La parte del grupo alquilenio (C_{0-3}) de cicloalquil (C_{3-8})-alquilo (C_{0-3}) no está sustituido o está sustituido como se define explícitamente.

La expresión “cicloalquilenio”, usada solo o en combinación, se refiere a un anillo carbocíclico mono- o bicíclico no aromático, insaturado (es decir que contiene al menos un enlace doble de carbono-carbono del anillo) que contiene tres a ocho átomos de carbono, en el que la expresión “cicloalquilenio bicíclico” incluye grupos cicloalquilenio fusionados, en puente y espiro-bicíclicos. La expresión “cicloalquilenio (C_{x-y})” (siendo cada x e y un número entero), se refiere a un grupo cicloalquilenio como se definió con anterioridad que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo cicloalquilenio (C_{3-8}) contiene de tres a ocho átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilenio son ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo; en especial ciclopenten-1-ilo.

La expresión “arilo”, usada solo o en combinación, significa fenilo o naftilo, con preferencia, fenilo. Del mismo modo, un grupo arileno es un grupo arilo como se definió con anterioridad que tiene dos puntos de unión con los respectivos restos de la molécula. Los grupos arilo / arileno antes mencionados no están sustituidos o están sustituidos como se define explícitamente.

Para el sustituyente Ar^2 que representa “fenilo, en el que dicho fenilo está mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de fluoro, cloro, metilo, ciano, metoxi o fluoroalquilo (C_1)”, los grupos particulares son donde uno o dos de dichos sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de fluoro, cloro y metilo y los demás, de estar presentes, son fluoro. En especial, Ar^2 representa fenilo que está mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes son, de modo independiente, fluoro o cloro; en particular Ar^2 representa fenilo que está mono-, di- o trisustituido con fluoro o fenilo que está mono-, di- o trisustituido en el que un sustituyente es cloro y los demás sustituyentes, de estar presente, son fluoro. Los ejemplos de Ar^2 son 2-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,4,6-trifluoro-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3,4-trifluoro-fenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4-ciano-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo y 2-fluoro-4-metoxi-fenilo. Los ejemplos preferidos son 2,4-difluoro-fenilo, 2,4,6-trifluoro-fenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3,4-trifluoro-fenilo y 2,4-dimetilfenilo (en especial 2,4-difluoro-fenilo).

Para el sustituyente Ar^3 que representa fenilo, el fenilo no está sustituido o está sustituido como se define explícitamente. Los ejemplos son fenilo, 2-cloro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo y 2-metoxi-fenilo; así como 3-bromo-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo y 2-trifluorometil-fenilo.

La expresión “aril-alquilo (C_{x-y})” se refiere a un grupo arilo como se definió con anterioridad que está ligado con el resto de la molécula a través de un grupo alquilenio (C_{x-y}) como se definió con anterioridad. La parte del grupo arilo de aril-alquilo (C_{x-y}) no está sustituido o está sustituido como se define explícitamente. La parte del grupo alquilenio (C_{x-y}) de aril-alquilo (C_{x-y}) no está sustituido o está sustituido como se define explícitamente.

La expresión “aril-cicloalquilo (C_{x-y})” se refiere a un grupo arilo como se definió con anterioridad que está ligado con el resto de la molécula a través de un grupo cicloalquilenno (C_{x-y}) como se definió con anterioridad. La parte del grupo arilo aril-cicloalquilo (C_{x-y}) no está sustituido o está sustituido como se define explícitamente. La parte del grupo cicloalquilenno (C_{x-y}) de aril-cicloalquilo (C_{x-y}) no está sustituido o está sustituido como se define explícitamente.

- 5 La expresión “heteroarilo”, usada solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno a un máximo de cuatro heteroátomos (notablemente, que contiene uno a un máximo de tres heteroátomos), cada uno seleccionado, de modo independiente, de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de tales grupos heteroarilo son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo e imidazotiazolilo. Del mismo modo, un grupo heteroarileno es un grupo heteroarilo como se definió con anterioridad que tiene dos puntos de unión con los respectivos restos de la molécula.
- 10 Los grupos heteroarilo / heteroarileno antes mencionados no están sustituidos o están sustituidos como se define explícitamente.
- 15

- Para el grupo **Ar¹** que representan un heteroarileno de 5 miembros, el término significa un grupo heteroarileno de 5 miembros como se definió con anterioridad (en el que dicho heteroarileno de 5 miembros notablemente contiene uno a un máximo de tres heteroátomos); que está ligado con el resto de la molécula como se define explícitamente. La expresión “disposición *meta*” en el contexto de un grupo heteroarileno tales como **Ar¹** significa que los respectivos sustituyentes están unidos en una disposición 1,3 relativa. Los ejemplos de **Ar¹** que representan heteroarileno de 5 miembros son en especial grupos heteroarileno de 5 miembros que contienen uno a un máximo de tres heteroátomos, cada uno seleccionado, de modo independiente, de oxígeno, nitrógeno y azufre (en especial heteroarileno de 5 miembros que contiene un átomo del anillo de azufre y uno a un máximo de dos átomos del anillo de nitrógeno); notablemente tiadiazol-diilo o isotiazol-diilo; en particular [1,3,4]tiadiazol-2,5-diilo o isotiazol-3,5-diilo. Los ejemplos preferidos de **Ar¹** que representan un grupo heteroarileno de 5 miembros son [1,3,4]tiadiazol-2,5-diilo; e isotiazol-3,5-diilo, en el que el sustituyente **Ar²** está unido con el átomo de carbono en la posición 5.
- 20
- 25

- Para el sustituyente **Ar²** que representa “heteroarilo de 6 miembros, en el que dicho heteroarilo de 6 miembros está, de modo independiente, mono-, di- o trisustituido, en el que dos de dichos sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de fluoro, cloro, metilo, ciano, metoxi o fluoroalquilo (C_1); y el sustituyente restante, de estar presente, es fluoro”, los ejemplos son en especial grupos piridinilo que están mono- o disustituidos con fluoro. Un ejemplo es 5-fluoro-piridin-2-ilo.
- 30

- Para el sustituyente **Ar³** que representa heteroarilo de 5 ó 6 miembros, el término significa grupos heteroarilo de 5 ó 6 miembros como se definió con anterioridad. Los ejemplos de **Ar³** que representan heteroarilo de 6 miembros son pirimidinilo, piridinilo, piridazinilo y pirazinilo. Para evitar dudas, la expresión heteroarilo de 6 miembros como se usa para el sustituyente **Ar³** además comprende los grupos 1-oxi-piridinilo y 1-oxi-pirimidinilo. Los ejemplos particulares son pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo; así como los N-óxidos 1-oxi-pirimidin-2-ilo y 1-oxi-piridin-2-ilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros como se usan para el sustituyente **Ar³** están, con preferencia, no sustituidos; o dichos grupos están sustituidos como se define explícitamente (en especial mono- o disustituidos en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de fluoro o metilo). Los ejemplos de **Ar³** que representan heteroarilo de 5 miembros son oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo y triazolilo; en particular oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, tiazol-4-ilo, imidazol-4-ilo, 2H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 2H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo y 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros como se usa para el sustituyente **Ar³** no están sustituidos; o dichos grupos están sustituidos como se define explícitamente (en especial mono- o disustituidos en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de metilo o etilo).
- 35
- 40
- 45

Un ejemplo de **Ar⁴** que representa heteroarilo de 5 ó 6 miembros es piridinilo.

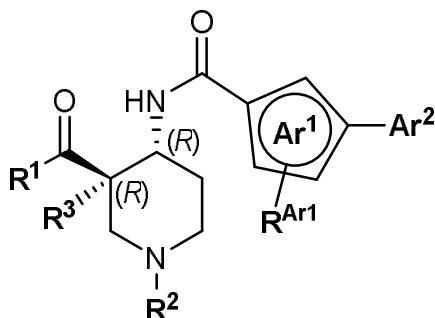
Un ejemplo de **Ar⁵-CH₂-** en el que **Ar⁵** representa heteroarilo de 5 ó 6 miembros es (1-metil-pirrol-3-il)-metilo.

- 50 La expresión “heteroaril-alquilo (C_{x-y})” se refiere a un grupo heteroarilo como se definió con anterioridad que se liga con el resto de la molécula a través de un grupo alquilenno (C_{x-y}) como se definió con anterioridad. La parte del grupo heteroarilo de heteroaril-alquilo (C_{x-y}) no está sustituido o está sustituido como se define explícitamente. La parte del grupo alquilenno (C_{x-y}) de heteroaril-alquilo (C_{x-y}) no está sustituido o está sustituido como se define explícitamente.

- La expresión “heteroaril-cicloalquilo (C_{x-y})” se refiere a un grupo heteroarilo como se definió con anterioridad que se liga con el resto de la molécula a través de un grupo cicloalquilenno (C_{x-y}) como se definió con anterioridad. La parte del grupo heteroarilo heteroaril-cicloalquilo (C_{x-y}) no está sustituido o está sustituido como se define explícitamente. La parte del grupo cicloalquilenno (C_{x-y}) de heteroaril-cicloalquilo (C_{x-y}) no está sustituido o está sustituido como se define explícitamente.
- 55

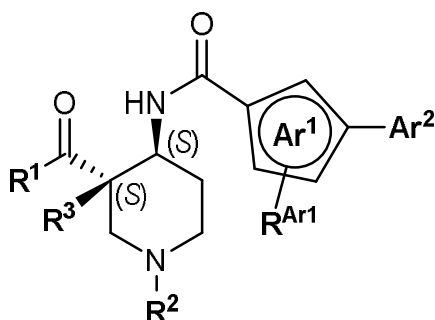
Otras formas de realización de la invención se presentan más abajo en este documento:

2) Otra forma de realización se refiere a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la forma de realización 1) que también son compuestos de la fórmula (I_R), en la que los dos sustituyentes del anillo piperidina: R¹-CO- y -NH-CO-Ar¹-Ar², están en configuración trans relativa, en la que la configuración absoluta de los dos átomos de carbono quirales en la posición 3 y 4 del anillo piperidina es (3R,4R):



Fórmula (I_R).

3) Otra forma de realización se refiere a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la forma de realización 1) que también son compuestos de la fórmula (I_S), en la que los dos sustituyentes del anillo piperidina: R¹-CO- y -NH-CO-Ar¹-Ar², están en configuración trans relativa, en la que la configuración absoluta de los dos átomos de carbono quirales en la posición 3 y 4 del anillo piperidina es (3S,4S):



Fórmula (I_S).

4) Otra forma de realización se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 3), en los que R³ representa hidrógeno.

5) Una realización adicional se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que Ar¹ representa un grupo heteroarileno de 5 miembros en el que dicho heteroarileno de 5 miembros no está sustituido [especialmente Ar¹ representa un grupo heteroarileno de 5 miembros que es [1,3,4]tiadiazol-2,5-diilo; o isotiazol-3,5-diilo en el que el sustituyente Ar² está unido al átomo de carbono en la posición 5].

6) Otra forma de realización se refiere a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 4), en los que Ar¹ representa [1,3,4]tiadiazol-2,5-diilo.

7) Otra forma de realización se refiere a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 6), en la que Ar² representa fenilo que está mono-, di- o trisustituido; en el que uno o dos de dichos sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de fluoro, cloro y metilo y los demás, de estar presentes, son fluoro (en especial 2,4-difluoro-fenilo).

En una subforma de realización, Ar² representa fenilo que está mono-, di- o trisustituido, en la que los sustituyentes son, de modo independiente, fluoro o cloro; en particular Ar² representa fenilo que está mono-, di- o trisustituido con fluoro (en especial 2,4-difluoro-fenilo).

8) Otra forma de realización se refiere a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 8), en la que Ar² representa 2-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,4,6-trifluoro-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3,4-trifluoro-fenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4-ciano-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo o 2-fluoro-4-metoxi-fenilo. En una subforma de realización, Ar² representa 2-fluoro-fenilo, 4-fluoro-

fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,4,6-trifluoro-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo o 2-cloro-4-fluoro-fenilo (en especial **Ar**² representa 2,4-difluoro-fenilo).

9) Otra forma de realización se refiere a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 8), en la que **R**¹ representa **R**^{N1}**R**^{N2}N-, en la que

5 • **R**^{N1} representa

➤ alquilo (C₁₋₆) (en especial metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ter.-butilo, 1,2,2-trimetil-propilo);

➤ alquilo (C₁₋₆) que está monosustituido con

▪ hidroxilo;

▪ alcoxi (C₁₋₃) (en especial metoxi, etoxi);

10 ▪ 2-hidroxio-etoxi;

▪ -CO-NH₂;

▪ -SO₂-alquilo (C₁₋₃) (en especial metansulfonilo);

▪ ciano;

▪ fluoroalcoxi (C₁₋₃) (en especial trifluorometoxi);

15 ▪ -NR^{N3}R^{N4}, en la que **R**^{N3} y **R**^{N4} representan, de modo independiente, hidrógeno o alquilo (C₁₋₄) (en especial -NR^{N3}R^{N4} representa dimetilamino);

(en especial estando tal grupo **R**^{N1} monosustituido, alquilo (C₁₋₆) es 2-hidroxio-etilo, 2-hidroxio-1-metil-etilo, 2-hidroxio-1,1-dimetil-etilo, 2-metoxio-etilo, 3-metoxio-propilo, 2-etoxio-etilo, 2-etoxio-1-metil-etilo, 2-metoxio-1,1-dimetil-etilo, 3-metoxio-1,1-dimetil-propilo, 2-(2-hidroxio-etoxi)-etilo, carbamilo-metilo, 2-metansulfonil-1,1-dimetil-etilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-trifluorometoxi-etilo);

20 ➤ alquinilo (C₂₋₆) (en especial 1-metil-prop-2-ino);

➤ fluoroalquilo (C₂₋₅) (en especial 2-fluoro-etilo, 2,2-difluoro-etilo, 2-fluoro-1-metil-etilo, 2-fluoro-1,1-dimetil-etilo, 2,2-difluoro-1-metil-etilo, 3,3,3-trifluoro-1,1-dimetil-propilo);

➤ 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etilo;

25 ➤ un grupo -L¹-Cy¹; en el que

▪ **L**¹ representa un enlace directo, -alquileo (C₁₋₃)- o -cicloalquileo (C₃₋₅)-; y

▪ **Cy**¹ representa cicloalquilo (C₃₋₆), en el que dicho cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo (C₃₋₆) de modo independiente no está sustituido; o monosustituido con fluoro, metilo, hidroxilo, -CO-alcoxi (C₁₋₄) o ciano; o disustituido con fluoro o trisustituido con metilo y dos fluoro;

30 (en especial tal grupo -L¹-Cy¹ es ciclopropilo, ciclopentilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-metil-ciclobutilo, 1-ciclopropil-ciclopropan-1-ilo, 1-ciclobutil-etilo, 3-metil-tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-3-il-metilo, tetrahidrofuran-2-il-metilo, 1-tetrahidrofuran-2-il-etilo, oxetan-3-il-metilo, 3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilo, 1-(etoxicarbonil)-ciclopropilo o 1-ciano-ciclobutilo);

35 ➤ un grupo -L²-Ar³, en el que

▪ **L**² representa un -alquileo (C₁₋₄)-; -cicloalquileo (C₃₋₅)- en el que dicho cicloalquileo (C₃₋₅) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; *-cicloalquileo (C₃₋₅)-alquileo (C₁₋₂)-, en el que dicho cicloalquileo (C₃₋₅) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, en el que el asterisco indica el enlace con el que **Ar**³ está unido; *-alquileo (C₁₋₂)-cicloalquileo (C₃₋₅)- en el que dicho cicloalquileo (C₃₋₅) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, en el que el asterisco indica el enlace con el que **Ar**³ está unido; o -alquileo (C₁₋₃)- que está monosustituido con hidroxilo o trifluorometilo; y

40 ▪ **Ar**³ representa fenilo o heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de oxígeno y uno o dos átomos de nitrógeno o heteroarilo de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno; en el que dicho fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros de modo independiente no está sustituido o mono- o disustituido; en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) o fluoroalcoxi (C₁₋₃); en el que, en caso de que **Ar**³ represente heteroarilo de 6 miembros

45

que es piridilo o pirimidinilo, tal piridilo o pirimidinilo puede estar presente adicionalmente en forma del N-óxido respectivo;

(en especial tal grupo $-L^2-Ar^3$ es bencilo, 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, 2-(2-cloro-fenil)-etilo, 2-(4-fluoro-fenil)-etilo, 2-(2-metil-fenil)-etilo, 2-(3-metil-fenil)-etilo, 2-(4-metil-fenil)-etilo, 2-(2-metoxi-fenil)-etilo, 2-fenil-propilo, 2-hidroxi-1-fenil-etilo, 2-hidroxi-2-fenil-etilo, 2-fenil-ciclopropilo; o 1-(3-bromo-fenil)-etilo, 1-fenil-ciclopropilo, 1-fenil-ciclobutilo, 2-fenil-ciclobutilo, 1-(3-cloro-fenil)-ciclopropilo, 1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropilo, 1-(3-fluoro-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-metil-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-hidroxi-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-metoxi-fenil)-etilo, 2-metil-2-(2-cloro-fenil)-propilo, 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil-metilo, 3-(3-cloro-fenil)-oxetan-3-ilo, 3-(4-fluoro-fenil)-oxetan-3-ilo, 3-(fenil)-oxetan-3-il-metilo, 3-(bencil)-oxetan-3-ilo, 1-(2-metoxi-fenil)-ciclopropilo, 1-(3-metoxi-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropilo; o

oxazol-5-il-metilo, 1-([1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilo, 1-(isoxazol-3-il)-etilo, 3-metil-isoxazol-5-il-metilo, 5-metil-isoxazol-3-il-metilo, (3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilo, 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilo, 1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilo;

piridin-2-il-metilo, piridin-3-il-metilo, piridin-4-il-metilo, pirimidin-2-il-metilo, pirimidin-4-il-metilo, pirazin-2-il-metilo, 1-(piridin-2-il)-etilo, 1-(piridin-3-il)-etilo, 2-(piridin-2-il)-etilo, 1-metil-1-(piridin-2-il)-etilo, 1-(pirazin-2-il)-etilo, 1-(pirimidin-4-il)-etilo, 1-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-etilo, 1-(3-fluoro-piridin-2-il)-etilo, 1-(5-fluoro-piridin-2-il)-etilo, 1-(6-metil-piridin-2-il)-etilo, 2-hidroxi-1-(piridin-2-il)-etilo, 1-(1-oxi-piridin-2-il)-etilo, 1-(piridin-2-il)-ciclopropilo, 1-(piridin-4-il)-ciclopropilo, 1-(pirazin-2-il)-ciclopropilo, 1-(piridazin-3-il)-ciclopropilo, 1-(pirimidin-2-il)-ciclopropilo, 1-(5-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropilo, 1-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)-etilo, 1-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclopropilo; o (6-metil-piridin-2-il)-metilo, 1-(pirimidin-2-il)-etilo, 1-metil-1-(pirimidin-2-il)-etilo, 1-(pirimidin-4-il)-ciclopropilo, 2-(pirimidin-2-il)-ciclobutilo, 2-(pirimidin-2-il)-ciclopentilo, 1-(1-oxi-pirimidin-2-il)-ciclopropilo, 1-(3-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropilo, [1-(piridin-2-il)-ciclopropil]-metilo, 1-(piridin-2-il)-ciclobutilo, 1-(1-oxi-piridin-2-il)-ciclopropilo, 2-metil-2-(piridin-2-il)-propilo, 2-metil-2-(3-metil-piridin-2-il)-propilo);

y R^{N2} representa, de modo independiente, hidrógeno o alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo, etilo, isopropilo).

10) Otra forma de realización se refiere a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 8), en la que R^1 representa $R^{N1}R^{N2}N$, en la que

• R^{N1} representa

➤ cicloalquilo (C_{3-6}), en la que dicho cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en la que dicho cicloalquilo (C_{3-6}) de modo independiente no está sustituido o está monosustituido con fluoro, metilo o hidroxi o disustituido con fluoro o trisustituido con metilo y dos fluoro (en especial ciclopropilo, ciclopentilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-metil-ciclobutilo, 3-metil-tetrahidrofuran-3-ilo, 3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilo);

➤ cicloalquil (C_{3-6})-alquilen (C_{1-3})-, en la que dicho cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo (en especial 1-ciclobutil-etilo, tetrahidrofuran-3-il-metilo, tetrahidrofuran-2-il-metilo, 1-tetrahidrofuran-2-il-etilo, oxetan-3-il-metilo);

➤ cicloalquil (C_{3-6})-cicloalquilen (C_{3-5})- (en especial 1-ciclopropil-ciclopropan-1-ilo);

➤ fenil-alquilen (C_{1-4})- en la que dicho fenilo no está sustituido o mono- o disustituido; en la que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}) o fluoroalcoxi (C_{1-3}); (en especial tal grupo es bencilo, 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, 2-(2-cloro-fenil)-etilo, 2-(4-fluoro-fenil)-etilo, 2-(2-metil-fenil)-etilo, 2-(3-metil-fenil)-etilo, 2-(4-metil-fenil)-etilo, 2-(2-metoxi-fenil)-etilo, 2-fenil-propilo; o 1-(3-bromo-fenil)-etilo, 1-(2-metoxi-fenil)-etilo, 2-metil-2-(2-cloro-fenil)-propilo);

➤ fenil-alquilen (C_{1-3})- en la que dicho -alquilen (C_{1-3})- está monosustituido con hidroxi (en especial 2-hidroxi-2-fenil-etilo, 2-hidroxi-1-fenil-etilo);

➤ fenil-cicloalquilen (C_{3-5})- en la que dicho cicloalquilen (C_{3-5}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo y en la que dicho fenilo no está sustituido o mono- o disustituido; en la que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, hidroxi, fluoroalquilo (C_{1-3}) o fluoroalcoxi (C_{1-3}); (en especial 2-fenil-ciclopropilo, 1-fenil-ciclopropilo, 1-fenil-ciclobutilo, 2-fenil-ciclobutilo, 1-(3-cloro-fenil)-ciclopropilo, 1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropilo, 1-(3-fluoro-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-metil-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-hidroxi-fenil)-ciclopropilo, 3-(3-cloro-fenil)-oxetan-3-ilo, 3-(4-fluoro-fenil)-oxetan-3-ilo, 1-(2-metoxi-fenil)-ciclopropilo, 1-(3-metoxi-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropilo);

➤ fenil-cicloalquilen (C_{3-5})-alquilen (C_{1-2})-, en la que dicho cicloalquilen (C_{3-5}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo y en la que dicho fenilo no está sustituido o está monosustituido con halógeno (en especial 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil-metilo, 3-(fenil)-oxetan-3-il-metilo);

➤ fenil-alquilen (C_{1-2})-cicloalquilen (C_{3-5})- en la que dicho cicloalquilen (C_{3-5}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo (en especial 3-(bencil)-oxetan-3-ilo);

- 5 ➤ heteroaril de 5 miembros-alquileo (C_{1-3})-, en la que dicho heteroarilo de 5 miembros contiene un átomo de oxígeno y uno o dos átomos de nitrógeno; y en la que dicho heteroarilo de 5 miembros no está sustituido o mono- o disustituido; en la que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}) o fluoroalcoxi (C_{1-3}); (en especial oxazol-5-il-metilo, 1-([1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilo, 1-(isoxazol-3-il)-etilo, 3-metil-isoxazol-5-il-metilo, 5-metil-isoxazol-3-il-metilo, (3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilo, 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilo, 1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilo);
- 10 ➤ heteroaril de 6 miembros-alquileo (C_{1-4})-, en la que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno; y en la que dicho heteroarilo de 6 miembros no está sustituido o mono- o disustituido; en la que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}) o fluoroalcoxi (C_{1-3}); en la que, en caso de que Ar^3 represente piridilo o pirimidinilo, tal piridilo o pirimidinilo puede estar presente adicionalmente en forma del N-óxido respectivo; (en especial piridin-2-il-metilo, piridin-3-il-metilo, piridin-4-il-metilo, pirimidin-2-il-metilo, pirimidin-4-il-metilo, pirazin-2-il-metilo, 1-(piridin-2-il)-etilo, 1-(piridin-3-il)-etilo, 2-(piridin-2-il)-etilo, 1-metil-1-(piridin-2-il)-etilo, 1-(pirazin-2-il)-etilo, 1-(pirimidin-4-il)-etilo, 1-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-etilo, 1-(3-fluoro-piridin-2-il)-etilo, 1-(5-fluoro-piridin-2-il)-etilo, 1-(6-metil-piridin-2-il)-etilo, 1-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-etilo, (6-metil-piridin-2-il)-metilo, 1-(pirimidin-2-il)-etilo, 1-metil-1-(pirimidin-2-il)-etilo, 2-metil-2-(piridin-2-il)-propilo, 2-metil-2-(3-metil-piridin-2-il)-propilo);
- 15 ➤ heteroaril de 6 miembros-alquileo (C_{1-3})-, en la que dicho -alquileo (C_{1-3})- está monosustituido con hidroxilo o trifluorometilo; en la que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno; (en especial 2-hidroxilo-1-(piridin-2-il)-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)-etilo);
- 20 ➤ heteroarilo de 6 miembros-cicloalquileo (C_{3-5})-, en la que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno; y en la que dicho heteroarilo de 6 miembros no está sustituido o mono- o disustituido; en la que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}) o fluoroalcoxi (C_{1-3}); en la que, en caso de que Ar^3 represente piridilo o pirimidinilo, tal piridilo o pirimidinilo puede estar presente adicionalmente en forma del respectivo N-óxido (en especial 1-(piridin-2-il)-ciclopropilo, 1-(piridin-4-il)-ciclopropilo, 1-(pirazin-2-il)-ciclopropilo, 1-(piridazin-3-il)-ciclopropilo, 1-(pirimidin-2-il)-ciclopropilo, 1-(5-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropilo, 1-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclopropilo, 1-(pirimidin-4-il)-ciclopropilo, 2-(pirimidin-2-il)-ciclobutilo, 2-(pirimidin-2-il)-ciclopentilo, 1-(1-oxi-pirimidin-2-il)-ciclopropilo, 1-(3-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropilo, 1-(piridin-2-il)-ciclobutilo, 1-(1-oxi-piridin-2-il)-ciclopropilo);
- 25 ➤ heteroarilo de 6 miembros-cicloalquileo (C_{3-5})-alquileo (C_{1-2})-, en la que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno; y en la que dicho heteroarilo de 6 miembros no está sustituido; (en especial [1-(piridin-2-il)-ciclopropil]-metilo);
- 30 y R^{N2} representa, de modo independiente, hidrógeno (preferido) o alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo, etilo, isopropilo);
- o R^{N1} representa alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo, etilo); y R^{N2} representa hidrógeno o metilo.
- 35 11) Otra forma de realización se refiere a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 8), en la que R^1 representa $R^{N1}R^{N2}N$ -, en la que
- R^{N1} representa
 - cicloalquil (C_{3-6})-alquileo (C_{1-3})-, en la que dicho cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo (en especial 1-ciclobutil-etilo, tetrahydrofuran-3-il-metilo, tetrahydrofuran-2-il-metilo, 1-tetrahydrofuran-2-il-etilo, oxetan-3-il-metilo);
 - 40 ➤ fenil-alquileo (C_{1-4})- en la que dicho fenilo no está sustituido o mono- o disustituido; en la que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}) o fluoroalcoxi (C_{1-3}); (en especial tal grupo es bencilo, 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, 2-(2-cloro-fenil)-etilo, 2-(4-fluoro-fenil)-etilo, 2-(2-metil-fenil)-etilo, 2-(3-metil-fenil)-etilo, 2-(4-metil-fenil)-etilo, 2-(2-metoxi-fenil)-etilo, 2-fenil-propilo; o 1-(3-bromo-fenil)-etilo, 1-(2-metoxi-fenil)-etilo, 2-metil-2-(2-cloro-fenil)-propilo);
 - 45 ➤ fenil-cicloalquileo (C_{3-5})- en la que dicho cicloalquileo (C_{3-5}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo y en la que dicho fenilo no está sustituido o mono- o disustituido; en la que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, hidroxilo, fluoroalquilo (C_{1-3}) o fluoroalcoxi (C_{1-3}); (en especial 2-fenil-ciclopropilo, 1-fenil-ciclopropilo, 1-fenil-ciclobutilo, 2-fenil-ciclobutilo, 1-(3-cloro-fenil)-ciclopropilo, 1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropilo, 1-(3-fluoro-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-metil-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-hidroxilo-fenil)-ciclopropilo, 3-(3-cloro-fenil)-oxetan-3-ilo, 3-(4-fluoro-fenil)-oxetan-3-ilo, 1-(2-metoxi-fenil)-ciclopropilo, 1-(3-metoxi-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropilo);
 - 50 ➤ heteroaril de 6 miembros-alquileo (C_{1-4})-, en la que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno; y en la que dicho heteroarilo de 6 miembros no está sustituido o mono- o disustituido; en la que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}) o fluoroalcoxi (C_{1-3}); en la que, en caso de que Ar^3 represente piridilo o pirimidinilo, tal piridilo o pirimidinilo puede estar presente adicionalmente en forma del N-óxido respectivo; (en especial piridin-2-il-metilo,
 - 55

piridin-3-il-metilo, piridin-4-il-metilo, pirimidin-2-il-metilo, pirimidin-4-il-metilo, pirazin-2-il-metilo, 1-(piridin-2-il)-etilo, 1-(piridin-3-il)-etilo, 2-(piridin-2-il)-etilo, 1-metil-1-(piridin-2-il)-etilo, 1-(pirazin-2-il)-etilo, 1-(pirimidin-4-il)-etilo, 1-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-etilo, 1-(3-fluoro-piridin-2-il)-etilo, 1-(5-fluoro-piridin-2-il)-etilo, 1-(6-metil-piridin-2-il)-etilo, 1-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-etilo, (6-metil-piridin-2-il)-metilo, 1-(pirimidin-2-il)-etilo, 1-metil-1-(pirimidin-2-il)-etilo, 2-metil-2-(piridin-2-il)-propilo, 2-metil-2-(3-metil-piridin-2-il)-propilo);

➤ heteroarilo de 6 miembros-cicloalquileo (C_{3-5}), en la que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno; y en la que dicho heteroarilo de 6 miembros no está sustituido o mono- o disustituido; en la que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}) o fluoroalcoxi (C_{1-3}); en la que, en caso de que Ar^3 represente piridilo o pirimidinilo, tal piridilo o pirimidinilo puede estar presente adicionalmente en forma del respectivo N-óxido (en especial 1-(piridin-2-il)-ciclopropilo, 1-(piridin-4-il)-ciclopropilo, 1-(pirazin-2-il)-ciclopropilo, 1-(piridazin-3-il)-ciclopropilo, 1-(pirimidin-2-il)-ciclopropilo, 1-(5-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropilo, 1-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclopropilo, 1-(pirimidin-4-il)-ciclopropilo, 2-(pirimidin-2-il)-ciclobutilo, 2-(pirimidin-2-il)-ciclopentilo, 1-(1-oxi-pirimidin-2-il)-ciclopropilo, 1-(3-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropilo, 1-(piridin-2-il)-ciclobutilo, 1-(1-oxi-piridin-2-il)-ciclopropilo);

y R^{N2} representa, de modo independiente, hidrógeno o alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo, etilo, isopropilo).

12) Otra forma de realización se refiere a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 8), en la que R^1 representa $R^{N1}R^{N2}N$ -, en la que

- R^{N1} representa

➤ heteroaril de 6 miembros-alquileo (C_{1-4}), en la que dicho heteroaril de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno; y en la que dicho heteroaril de 6 miembros no está sustituido o mono- o disustituido; en la que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}) o fluoroalcoxi (C_{1-3}); en la que, en caso de que Ar^3 represente piridilo o pirimidinilo, tal piridilo o pirimidinilo puede estar presente adicionalmente en forma del N-óxido respectivo; (en especial piridin-2-il-metilo, piridin-3-il-metilo, piridin-4-il-metilo, pirimidin-2-il-metilo, pirimidin-4-il-metilo, pirazin-2-il-metilo, 1-(piridin-2-il)-etilo, 1-(piridin-3-il)-etilo, 2-(piridin-2-il)-etilo, 1-metil-1-(piridin-2-il)-etilo, 1-(pirazin-2-il)-etilo, 1-(pirimidin-4-il)-etilo, 1-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-etilo, 1-(3-fluoro-piridin-2-il)-etilo, 1-(5-fluoro-piridin-2-il)-etilo, 1-(6-metil-piridin-2-il)-etilo, 1-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-etilo, (6-metil-piridin-2-il)-metilo, 1-(pirimidin-2-il)-etilo, 1-metil-1-(pirimidin-2-il)-etilo, 2-metil-2-(piridin-2-il)-propilo, 2-metil-2-(3-metil-piridin-2-il)-propilo);

➤ heteroarilo de 6 miembros-cicloalquileo (C_{3-5}), en la que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno; y en la que dicho heteroarilo de 6 miembros no está sustituido o mono- o disustituido; en la que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}) o fluoroalcoxi (C_{1-3}); en la que, en caso de que Ar^3 represente piridilo o pirimidinilo, tal piridilo o pirimidinilo puede estar presente adicionalmente en forma del respectivo N-óxido (en especial 1-(piridin-2-il)-ciclopropilo, 1-(piridin-4-il)-ciclopropilo, 1-(pirazin-2-il)-ciclopropilo, 1-(piridazin-3-il)-ciclopropilo, 1-(pirimidin-2-il)-ciclopropilo, 1-(5-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropilo, 1-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclopropilo, 1-(pirimidin-4-il)-ciclopropilo, 2-(pirimidin-2-il)-ciclobutilo, 2-(pirimidin-2-il)-ciclopentilo, 1-(1-oxi-pirimidin-2-il)-ciclopropilo, 1-(3-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropilo, 1-(piridin-2-il)-ciclobutilo, 1-(1-oxi-piridin-2-il)-ciclopropilo);

y R^{N2} representa, de modo independiente, hidrógeno o metilo.

13) Otra forma de realización se refiere a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 8), en la que R^1 representa $R^{N1}R^{N2}N$ -, en la que

- R^{N1} representa

➤ hidrógeno;

➤ metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ter.-butilo o 1,2,2-trimetil-propilo;

➤ 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-1-metil-etilo, 2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo, 2-metoxi-etilo, 3-metoxi-propilo, 2-etoxi-etilo, 2-etoxi-1-metil-etilo, 2-metoxi-1,1-dimetil-etilo, 3-metoxi-1,1-dimetil-propilo, 2-(2-hidroxi-etoxi)-etilcarbamoil-metilo, 2-metansulfonil-1,1-dimetil-etilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 2-dimetilamino-etilo o 2-trifluorometoxi-etilo;

➤ 1-metil-prop-2-inilo;

➤ 2-fluoro-etilo, 2,2-difluoro-etilo, 2-fluoro-1-metil-etilo, 2-fluoro-1,1-dimetil-etilo, 2,2-difluoro-1-metil-etilo o 3,3,3-trifluoro-1,1-dimetil-propilo;

➤ metoxi;

➤ 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etilo;

- ciclopropilo, ciclopentilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-metil-ciclobutilo, 1-ciclopropil-ciclopropan-1-ilo, 1-ciclobutil-etilo, 3-metil-tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-3-il-metilo, tetrahidrofuran-2-il-metilo, 1-tetrahidrofuran-2-il-etilo, oxetan-3-il-metilo o 3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilo,
- 1-(etoxicarbonil)-ciclopropilo o 1-ciano-ciclobutilo;
- 5 ➤ fenilo, bencilo, 1-fenil-etilo, 2-(2-cloro-fenil)-etilo, 2-(4-fluoro-fenil)-etilo, 2-(2-metil-fenil)-etilo, 2-(3-metil-fenil)-etilo, 2-(4-metil-fenil)-etilo, 2-(2-metoxi-fenil)-etilo, 2-fenil-propilo, 2-hidroxi-1-fenil-etilo, 2-hidroxi-2-fenil-etilo o 2-fenil-ciclopropilo,
- 10 ➤ 1-(3-bromo-fenil)-etilo, 1-fenil-ciclopropilo, 1-fenil-ciclobutilo, 2-fenil-ciclobutilo, 1-(3-cloro-fenil)-ciclopropilo, 1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropilo, 1-(3-fluoro-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-metil-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-hidroxi-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-metoxi-fenil)-etilo, 2-metil-2-(2-cloro-fenil)-propilo, 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil-metilo, 3-(3-cloro-fenil)-oxetan-3-ilo, 3-(4-fluoro-fenil)-oxetan-3-ilo, 3-(fenil)-oxetan-3-il-metilo, 3-(bencil)-oxetan-3-ilo, 1-(2-metoxi-fenil)-ciclopropilo, 1-(3-metoxi-fenil)-ciclopropilo, 1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropilo o 2-etoxi-2-oxo-1-feniletilo;
- 15 ➤ 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-il-metilo, tiazol-2-il-metilo, 4-metil-tiazol-5-il-metilo, 4-metil-tiazol-2-il-metilo, 5-metil-tiazol-2-il-metilo, 2-metil-tiazol-4-il-metilo, oxazol-5-il-metilo, 1-(2H-pirazol-3-il)-etilo, (1-metil-1H-pirazol-3-il)-metilo, 1-([1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilo, 1-(isoxazol-3-il)-etilo, 3-metil-isoxazol-5-il-metilo, 5-metil-isoxazol-3-il-metilo, 1-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etilo, (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-metilo, (2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-metilo, (3-etil-([1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilo, 1-(5-metil-([1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilo, 1-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etilo o 1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilo; o
- 20 ➤ piridin-3-ilo, piridin-2-il-metilo, piridin-3-il-metilo, piridin-4-il-metilo, pirimidin-2-il-metilo, pirimidin-4-il-metilo, pirazin-2-il-metilo, 1-(piridin-2-il)-etilo, 1-(piridin-3-il)-etilo, 2-(piridin-2-il)-etilo, 1-metil-1-(piridin-2-il)-etilo, 1-(pirazin-2-il)-etilo, 1-(pirimidin-4-il)-etilo, 1-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-etilo, 1-(3-fluoro-piridin-2-il)-etilo, 1-(5-fluoro-piridin-2-il)-etilo, 1-(6-metil-piridin-2-il)-etilo, 2-hidroxi-1-(piridin-2-il)-etilo, 1-(1-oxi-piridin-2-il)-etilo, 1-(piridin-2-il)-ciclopropilo, 1-(piridin-4-il)-ciclopropilo, 1-(pirazin-2-il)-ciclopropilo, 1-(piridazin-3-il)-ciclopropilo, 1-(pirimidin-2-il)-ciclopropilo, 1-(5-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropilo, 1-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)-etilo o 1-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclopropilo; o
- 25 ➤ (6-metil-piridin-2-il)-metilo, 1-(pirimidin-2-il)-etilo, 1-metil-1-(pirimidin-2-il)-etilo, 1-(pirimidin-4-il)-ciclopropilo, 2-(pirimidin-2-il)-ciclobutilo, 2-(pirimidin-2-il)-ciclopentilo, 1-(1-oxi-pirimidin-2-il)-ciclopropilo, 1-(3-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropilo, [1-(piridin-2-il)-ciclopropil]-metilo, 1-(piridin-2-il)-ciclobutilo, 1-(1-oxi-piridin-2-il)-ciclopropilo, 2-metil-2-(piridin-2-il)-propilo o 2-metil-2-(3-metil-piridin-2-il)-propilo;
- 30 y R^{N2} representa, de modo independiente, hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo o 2-fluoro-etilo;
- o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 6 miembros seleccionado de azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 3-fluoro-azetidin-1-ilo, 3,3-difluoro-azetidin-1-ilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, 3-fenil-pirrolidin-1-ilo, 3-(piridin-2-il)-pirrolidin-1-ilo.
- 35 14) Otra forma de realización se refiere a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 13), en la que R^2 representa
- hidrógeno;
 - alquilo (C_{1-6}) (en especial etilo, isopropilo, isobutilo, ter.-butilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metil-butilo, 3,3-dimetilbutilo);
 - alquilo (C_{2-6}) que está monosustituido con alcoxi (C_{1-3}) (en especial metoxi) o hidroxi;
- 40 (en especial 2-hidroxietilo, 2-metoxi-etilo, 2-hidroxi-1-metil-propilo);
- cicloalquil (C_{3-8})-alquilo (C_{1-3}), en la que el cicloalquilo (C_{3-8}) no está sustituido; o monosustituido en la que el sustituyente es alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo), fluoro o fluoroalquilo (C_{1-3}) (en especial difluorometilo); o disustituido con fluoro;
- 45 (en especial ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 1-ciclopropil-etilo, (1-metil-ciclopropil)-metilo, (1-metil-ciclobutil)-metilo, 2-ciclopropil-etilo, (1-fluoro-ciclopropil)-metilo, (2,2-difluorociclopropil)-metilo, (3,3-difluorociclobutil)-metilo, (1-difluorometil-ciclopropil)-metilo);
- cicloalquilo (C_{3-8}), en la que el cicloalquilo (C_{3-8}) no está sustituido o está mono- o disustituido en la que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo), fluoro, hidroxi, hidroxi-alquilo (C_{1-3}) (en especial hidroxi-metil) o alcoxi (C_{1-3}) (en especial metoxi);
- 50 (en especial ciclobutilo, 2-metilciclobutilo, 2,2-dimetilciclobutilo, 3,3-dimetilciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, espiro[2,4]hept-4-ilo, espiro[3,3]hept-2-ilo, biciclo[2,2,1]hept-2-ilo, 2-metilciclopentilo, 2-(hidroximetil)-ciclopentilo, 3,3-dimetilciclopentilo, 2-etilciclopentilo, 3,3-dimetilciclohexilo, 2-fluoro-ciclohexilo, 4-fluoro-ciclohexilo, 4,4-difluoro-

ciclohexilo, 2-hidroxi-ciclohexilo, 2-metoxi-ciclohexilo, 3-metoxi-ciclohexilo, espiro[2,3]hex-5-ilo, biciclo[3,1,0]hex-3-ilo, 3,3-difluorociclobutilo);

- cicloalquenil (C_{3-8})-alquilo (C_{1-3}) (en especial ciclopenten-1-ilmetilo); o
- bencilo, en la que el anillo fenilo de dicho bencilo no está sustituido o está monosustituido con halógeno (en especial bencilo, 2-cloro-bencilo, 2-fluoro-bencilo, 4-fluoro-bencilo).

15) Otra forma de realización se refiere a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 13), en la que R^2 representa

- cicloalquil (C_{3-8})-alquilo (C_{1-3}), en la que el cicloalquilo (C_{3-8}) no está sustituido; o monosustituido en la que el sustituyente es alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo), fluoro o fluoroalquilo (C_{1-3}) (en especial difluorometilo); o disustituido con fluoro; (en especial ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 1-ciclopropil-etilo, (1-metil-ciclopropil)-metilo, (1-metil-ciclobutil)-metilo, 2-ciclopropil-etilo, (1-fluoro-ciclopropil)-metilo, (2,2-difluorociclopropil)-metilo, (3,3-difluorociclobutil)-metilo, (1-difluorometil-ciclopropil)-metilo); o

- cicloalquilo (C_{3-8}), en la que el cicloalquilo (C_{3-8}) no está sustituido o está mono- o disustituido en la que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-3}) (en especial metil) o fluoro; (en especial ciclobutilo, 2-metilciclobutilo, 2,2-dimetilciclobutilo, 3,3-dimetilciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, espiro[2,4]hept-4-ilo, espiro[3,3]hept-2-ilo, biciclo[2,2,1]hept-2-ilo, 2-metilciclopentilo, 3,3-dimetilciclopentilo, 2-etilciclopentilo, 3,3-dimetilciclohexilo, 2-fluoro-ciclohexilo, 4-fluoro-ciclohexilo, 4,4-difluoro-ciclohexilo, espiro[2,3]hex-5-ilo, biciclo[3,1,0]hex-3-ilo, 3,3-difluorociclobutilo).

16) Otra forma de realización se refiere a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 13), en la que R^2 representa

- cicloalquil (C_{3-8})-alquilo (C_{1-3}) no sustituido (en especial ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 1-ciclopropil-etilo, 2-ciclopropil-etilo); o
- cicloalquilo (C_{3-6}) no sustituido (en especial ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo); o
- cicloalquilo (C_{3-8}), en la que el cicloalquilo (C_{3-8}) está disustituido con fluoro (en especial 3,3-difluorociclobutilo); o
- cicloalquil (C_{3-8})-alquilo (C_{1-3}); en la que el cicloalquilo (C_{3-8}) está monosustituido con metilo, fluoro o fluoroalquilo (C_1) (en especial difluorometilo); o disustituido con fluoro (en especial (1-metil-ciclopropil)-metilo, (1-metil-ciclobutil)-metilo, (1-fluoro-ciclopropil)-metilo, (2,2-difluorociclopropil)-metilo, (3,3-difluorociclobutil)-metilo, (1-difluorometil-ciclopropil)-metilo).

17) Otra forma de realización se refiere a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 13), en la que R^2 representa

- hidrógeno;
- etilo, isopropilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metil-butilo, 3,3-dimetilbutilo;
- isobutilo, ter.-butilo;
- 2-hidroxietilo, 2-metoxi-etilo, 2-hidroxi-1-metil-propilo;
- alilo;
- ciano-metilo;
- 3-fluoro-propilo;
- ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 1-ciclopropil-etilo, (1-metil-ciclopropil)-metilo, (1-metil-ciclobutil)-metilo, 2-ciclopropil-etilo;
- (1-fluoro-ciclopropil)-metilo, (2,2-difluorociclopropil)-metilo, (3,3-difluorociclobutil)-metilo, (1-difluorometil-ciclopropil)-metilo;
- ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo;
- 2-metilciclobutilo, 2,2-dimetilciclobutilo, 3,3-dimetilciclobutilo;
- 2-metilciclopentilo, 2-(hidroximetil)-ciclopentilo, 3,3-dimetilciclopentilo, 2-etilciclopentilo, 3,3-dimetilciclohexilo, 2-fluoro-ciclohexilo, 4-fluoro-ciclohexilo, 4,4-difluoro-ciclohexilo, 2-hidroxi-ciclohexilo, 2-metoxi-ciclohexilo, 3-metoxi-ciclohexilo;

- 3,3-difluorociclobutilo;
- espiro[2,4]hept-4-ilo, espiro[3,3]hept-2-ilo, biciclo[2,2,1]hept-2-ilo,
- espiro[2,3]hex-5-ilo, biciclo[3,1,0]hex-3-ilo;
- tietan-3-ilo;
- 5 • ciclopenten-1-ilmetilo; o
- bencilo, 2-cloro-bencilo, 2-fluoro-bencilo o 4-fluoro-bencilo.

18) Otra forma de realización se refiere a compuestos de acuerdo con la forma de realización 1) que se seleccionan de los siguientes compuestos:

10 (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico;

(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino]-1-(1-fluoro-ciclopropilmetil)-piperidin-3-carboxílico; y

(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico.

15 Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con las formas de realización 1) a 18) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral (como en especial oral) o administración parenteral (que incluyen aplicación tópica o inhalación).

20 La producción de las composiciones farmacéuticas se puede efectuar de una manera que será familiar para cualquier experto en la técnica (ver, por ejemplo, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins], llevando los compuestos descritos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos inertes, no tóxicos y terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

25 La presente invención se refiere también a un procedimiento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en la presente que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las realizaciones 1) a 18).

En una forma de realización preferida de la invención, la cantidad administrada está comprendida entre 1 mg y 1000 mg al día, particularmente entre 5 mg y 500 mg por día, más particularmente entre 25 mg y 400 mg por día, especialmente entre 50 mg y 200 mg por día.

30 Siempre que se utilice la palabra "entre" para describir un rango numérico, se debe entender que los puntos finales del rango indicado se incluyen explícitamente en el rango. Por ejemplo: si se describe un rango de temperatura entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos finales 40 °C y 80 °C están incluidos en el rango; o si se define una variable como un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3 o 4.

35 A menos que se utilice con respecto a temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10% de X a X más 10% de X y con preferencia a un intervalo que se extiende desde X menos 5% de X a X más 5% de X. En el caso particular de temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la solicitud actual a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C, y con preferencia a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C a Y más 5 °C.

40 Para evitar cualquier duda, si los compuestos se describen como útiles para la prevención o el tratamiento de ciertas enfermedades, tales compuestos son igualmente adecuados para su uso en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de dichas enfermedades.

45 Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las realizaciones 1) a 26) son útiles para la prevención/profilaxis o tratamiento de trastornos relacionados con el receptor CXCR7 o sus ligandos que son especialmente a trastornos relacionados con una disfunción del receptor CXCR7 o disfunción de ligandos que se señalizan a través de CXCR7, o disfunción de ligandos de CXCR7 (CXCL12 y CXCL11) que se señalizan a través de sus otros receptores (CXCR4 y CXCR3).

Las enfermedades o trastornos relacionados con el receptor de CXCR7 o sus ligandos se seleccionan especialmente del grupo que consiste en

- cáncer (especialmente tumores cerebrales que incluyen gliomas malignos, glioblastoma multiforme; neuroblastoma; cáncer pancreático que incluyen adenocarcinoma pancreático/adenocarcinoma ductal pancreático; cánceres gastrointestinales que incluyen carcinoma de colon, carcinoma hepatocelular; sarcoma de Kaposi; leucemias que incluyen leucemia de células T adultas; linfoma; cáncer de pulmón; cáncer de mama; rhabdomyosarcoma; cáncer de próstata; cáncer escamoso esofágico; carcinoma oral de células escamosas; cáncer endometrial; carcinoma tiroideo que incluyen carcinoma papilar de tiroides; cánceres metastásicos; metástasis pulmonar; cáncer de piel que incluyen melanoma y melanoma metastásico; cáncer de vejiga; mielomas múltiples; osteosarcoma; cáncer de cabeza y cuello; y carcinomas renales que incluyen carcinoma renal de células claras, carcinoma de células claras renales metastásico);
- enfermedades inflamatorias (especialmente rinosinusitis crónica, asma, trastorno pulmonar obstructivo crónico, aterosclerosis, miocarditis y sarcoidosis, especialmente rinosinusitis crónica, asma y aterosclerosis);
- trastornos autoinmunes (especialmente enfermedades desmielinizantes (inflamatorias), esclerosis múltiple (MS), síndrome de Guillain Barré, artritis reumatoide (RA), enfermedades inflamatorias intestinales (IBD, especialmente que comprende enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis lúpica, cistitis intersticial, enfermedad celíaca, encefalomiелitis autoinmune, osteoartritis y diabetes tipo I, especialmente trastornos autoinmunes que tienen un componente inflamatorio tales como enfermedades desmielinizantes (inflamatorias), esclerosis múltiple, síndrome de Guillain Barré, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica y encefalomiелitis autoinmune);
- rechazo de trasplante (especialmente rechazo de aloinjerto renal, rechazo de aloinjerto cardíaco y enfermedades de injerto contra huésped provocadas por trasplante de células madre hematopoyéticas); y
- fibrosis (especialmente fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, especialmente fibrosis pulmonar idiopática).

En particular, tales enfermedades o trastornos relacionados con el receptor CXCR7 o sus ligandos son cánceres, trastornos autoinmunes (especialmente trastornos autoinmunes que tienen un componente inflamatorio) y fibrosis.

- Además, otras enfermedades o trastornos relacionados con el receptor CXCR7 o sus ligandos son enfermedades que implican metástasis mediada por CXCR7 y/o CXCL12 y/o CXCL11, quimiotaxis, adhesión celular, migración trans-endotelial, proliferación y/o supervivencia celular.

- Además, otras enfermedades o trastornos particulares relacionados con el receptor CXCR7 o sus ligandos son la retinopatía diabética proliferativa; encefalitis del virus del Nilo Occidental; enfermedad vascular pulmonar, insuficiencia renal aguda, isquemia que incluye isquemia cerebral, síndrome coronario agudo, sistema nervioso central lesionado, hipertensión, hipertensión pulmonar, síndrome urémico hemolítico asociado a Shiga-toxina, preeclampsia, lesión vascular, VIH/SIDA, angiogénesis y disfunciones cerebrales y neuronales (tales como componentes inflamatorios de la enfermedad de Alzheimer), trastornos relacionados con el estrés (tales como ansiedad, depresión y trastorno de estrés posttraumático) y enfermedades que implican receptores opioides. En una sub-forma de realización, tal enfermedad o trastorno particular adicional relacionado con el receptor CXCR7 o sus ligandos es especialmente la hipertensión pulmonar.

- El término “cáncer” se refiere a todas las clases de cánceres tales como carcinomas; adenocarcinomas; leucemias; sarcomas; linfomas; mielomas; cánceres metastásicos; tumores cerebrales; neuroblastomas; cánceres de páncreas; cánceres gastrointestinales; cánceres de pulmón; cánceres de mama; cánceres de próstata; cánceres de endometrio; cánceres de piel; cánceres de vejiga; cánceres de cabeza y cuello; tumores neuroendocrinos; cánceres de ovario; cánceres cervical; tumores orales; tumores nasofaríngeos; cánceres torácico; y tumores inducidos por virus.

- Especialmente el término se refiere a tumores cerebrales que incluyen metástasis cerebrales, gliomas malignos, glioblastoma multiforme, meduloblastoma, meningiomas; neuroblastoma; cáncer de páncreas que incluyen adenocarcinoma pancreático/adenocarcinoma ductal pancreático; cánceres gastrointestinales que incluyen carcinoma de colon, adenoma colorrectal, adenocarcinoma colorrectal, cáncer colorrectal metastásico, poliposis adenomatosa familiar (FAP), cáncer gástrico, cáncer de vesícula biliar, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular; sarcoma de Kaposi; leucemias que incluyen leucemia mieloide aguda, leucemia de células t adultas; linfomas que incluyen el linfoma de Burkitt, linfoma de hodgkin, linfoma MALT y el linfoma de células B primario intraocular; cáncer de pulmón que incluyen cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de mama que incluyen carcinoma de mama triple negativo; rhabdomyosarcoma; cáncer de próstata que incluyen cáncer de próstata resistente a castración; cáncer escamoso esofágico; carcinoma de células escamosas (oral); cáncer endometrial; carcinoma tiroideo que incluyen carcinoma papilar de tiroides; cánceres metastásicos; metástasis pulmonar; cáncer de piel que incluyen melanoma y melanoma metastásico; cáncer de vejiga que incluyen cáncer de vejiga urinaria, carcinoma de células uroteliales; mielomas múltiples; osteosarcoma; cáncer de cabeza y cuello; y carcinomas renales que incluyen carcinoma de células renales, carcinoma de células claras, carcinoma de células renales metastásico, carcinoma de células claras renales metastásico; así como tumores neuroendocrinos; cáncer de ovarios; cáncer de cuello uterino; tumores orales; tumores nasofaríngeos; cáncer torácico; coriocarcinoma; sarcoma de Ewing; y tumores inducidos por virus.

Especialmente el término "cáncer" se refiere a glioma maligno en particular glioblastoma multiforme, neuroblastoma; cánceres pancreáticos en particular adenocarcinoma ductal pancreático; sarcoma de Kaposi; leucemia de células T adultas, linfoma; cáncer de pulmón; cáncer de mama; rhabdomyosarcoma; cáncer de próstata; cáncer escamoso esofágico; carcinoma de células escamosas (oral); cáncer endometrial; carcinoma papilar de tiroides; cáncer metastásico; metástasis pulmonar; melanoma; cáncer de vejiga; mielomas múltiples; osteosarcoma; cánceres gastrointestinales, en particular carcinoma de colon, carcinoma hepatocelular; cáncer de cabeza y cuello; y carcinoma de células claras renales. Con preferencia, el término cáncer se refiere a glioma maligno, en particular glioblastoma multiforme; cánceres pancreáticos, en particular adenocarcinoma ductal pancreático; carcinoma papilar de tiroides; carcinoma hepatocelular; cáncer de pulmón; cáncer de mama; cánceres metastásicos; metástasis pulmonar; melanoma; carcinoma de colon; y cáncer de cabeza y cuello.

Los compuestos de fórmula (I) definidos en cualquiera de las realizaciones 1) a 26) pueden ser útiles en particular como agentes terapéuticos para la prevención/profilaxis o tratamiento de un cáncer como se definió antes, tal cáncer es un cáncer metastásico/un cáncer que forma metástasis.

Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las realizaciones 1) a 26) son en particular útiles como agentes terapéuticos para la prevención/profilaxis o tratamiento de un cáncer. Se pueden usar como agentes terapéuticos únicos o en combinación con uno o más agentes de quimioterapia y/o radioterapia y/o terapia dirigida. En una sub-forma de realización, cuando se utiliza un compuesto de fórmula (I) para la prevención/profilaxis o tratamiento de un cáncer en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o radioterapia y/o terapia dirigida, tal cáncer es especialmente un glioma maligno, en particular glioblastoma multiforme; cáncer pancreático, especialmente adenocarcinoma ductal pancreático; carcinoma papilar de tiroides; metástasis pulmonar; melanoma; cáncer de pulmón; cánceres metastásicos; carcinoma hepatocelular; cáncer de mama; cáncer colorrectal; o cáncer de cabeza y cuello. Tal tratamiento combinado se puede efectuar simultáneamente, por separado o durante un periodo de tiempo.

Por lo tanto, la invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un material portador farmacéuticamente aceptable, y:

- un compuesto de fórmula (I) definido en cualquiera de las formas de realización 1) a 26);
- y uno o más agentes quimioterapéuticos citotóxicos.

Por lo tanto, la invención se refiere además a un kit que comprende

- una composición farmacéutica, dicha composición que comprende un material portador farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las realizaciones 1) a 26);

- e instrucciones sobre la forma de usar dicha composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de un cáncer (especialmente de un glioma maligno, en particular de un glioblastoma multiforme), en combinación con quimioterapia y/o radioterapia y/o terapia dirigida.

Los términos "radioterapia" o "terapia de radiación" o "radioterapia oncológica", se refieren al uso médico de radiación ionizante en la prevención (terapia adyuvante) y/o tratamiento de cáncer; que incluyen radioterapia externa e interna.

El término "terapia dirigida" se refiere a la prevención/profilaxis (terapia adyuvante) y/o tratamiento de cáncer con uno o más agentes antineoplásicos tales como moléculas pequeñas o anticuerpos que actúan sobre tipos específicos de células cancerosas o células estromales. Algunas terapias dirigidas bloquean la acción de ciertas enzimas, proteínas u otras moléculas involucradas en el crecimiento y diseminación de las células cancerosas. Otros tipos de terapias dirigidas ayudan al sistema inmunológico a matar las células cancerosas (inmunoterapias); o administran sustancias tóxicas directamente a las células cancerosas y matarlas. Un ejemplo de una terapia dirigida que es en particular adecuada para combinarse con los compuestos de la presente invención es inmunoterapia, especialmente inmunoterapia dirigida al receptor de muerte celular programado 1 (receptor PD - 1) o su ligando PD - L1 (Feig C et al, PNAS 2013).

Cuando se utiliza en combinación con los compuestos de fórmula (I), el término "terapia dirigida" se refiere especialmente a agentes tales como:

- a) Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o anticuerpos de bloqueo (por ejemplo Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Icotinib, Lapatinib, Panitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab, Matuzumab and Cetuximab);
- b) Inhibidores de B-RAF (por ejemplo Vemurafenib, Sorafenib, Dabrafenib, GDC-0879, PLX-4720, LGX818);
- c) Inhibidores de aromatasa (por ejemplo Exemestano, Letrozol, Anastrozol, Vorozol, Formestano, Fadrozol);
- d) Inhibidores del punto de control inmunitario (por ejemplo, anticuerpos anti-PD1 tales como Pembrolizumab (Lambrolizumab, MK-3475), Nivolumab, Pidilizumab, AMP-514/MED10680; agentes anti-PD1 de molécula

pequeña tales como por ejemplo compuestos descritos en los documentos WO2015/033299, WO2015/044900 y WO2015/034820; anticuerpos anti-PD1L, tales como BMS-936559, atezolizumab (MPDL3280A), MEDI4736, avelumab (MSB0010718C); anti-PDL2, tales como AMP224, anticuerpos anti-CTLA-4, tales como ipilimumab, tremilumab);

- 5 e) Enfoques de vacunación (por ejemplo, vacunación con células dendríticas, vacunación con péptidos o proteínas (por ejemplo con péptido gp100 o péptido MAGE-A3);
- f) Reintroducción de células de cáncer derivadas del paciente o alogénicas (no auto) modificadas genéticamente para secretar factores inmunomoduladores tales como vacuna de células tumorales transfectadas con genes (GVAX) del factor estimulante de colonias de monocitos de granulocitos (GM-CSF), o vacuna de células tumorales transfectadas con el gen del ligando de tirosina quinasa 3 (Flt-3) relacionada con FMS o la vacuna basada en tumores GM-CSF mejorada con receptores Toll (TEGVAX);
- 10 g) Inmunoterapias adoptivas basadas en células T, que incluyen células T manipuladas genéticamente por el receptor de antígeno quimérico (CAR) (por ejemplo CTL019);
- h) Terapia basada en citoquinas o inmunocitoquinas (por ejemplo Interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleuquina 2, interleuauina 15);
- 15 i) Agonistas de receptores de tipo Toll (TLR) (por ejemplo, resiquimod, imiquimod, glucopiranosil lípido A, oligodesoxinucleótidos de CpG);
- j) Análogos de la talidomida (por ejemplo Lenalidomida, Pomalidomida);
- k) Inhibidores de indoleamin-2,3-dioxigenasa (IDO) y/o triptofano-2,3-dioxigenasa (TDO) (por ejemplo NLG919/Indoximod, 1MT (1-metiltriptofano), INCB024360);
- 20 l) Activadores de receptores coestimuladores de células T (por ejemplo, anticuerpos del gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3) (tales como BMS-986016), anticuerpos anti-mucina de inmunoglobulina de células T, anticuerpos anti-CD137/4 - 1BB (por ejemplo BMS - 663513/urelumab), receptores de tipo inmunoglobulina anti-células citolíticas (KIR), por ejemplo Lirilumab (IPH2102/BMS - 986015), anti - OX40/CD134 (superfamilia del receptor de factor de necrosis tumoral, miembro 4), , anticuerpos anti-OX40-Ligand/CD252; gen relacionado con la familia de TNFR inducido por anti-glucocorticoides (GITR) (tales como TRX518) , anticuerpos anti-CD40 (superfamilia del receptor TNF miembro 5) (tales como CP-870,893); anticuerpos anti-ligando CD40 (tales como BG9588); anticuerpos anti-CD28);
- 25 m) Moléculas que unen un antígeno específico de tumor así como un marcador de superficie de células T, tales como anticuerpos biespecíficos o fragmentos de anticuerpo, proteínas miméticas de anticuerpo tales como proteínas de repetición de ankirina diseñadas (DARPINS), agente de acoplamiento de células T biespecífico (BITE, por ejemplo AMG103, AMG330) ;
- 30 n) Anticuerpos o inhibidores de peso molecular pequeño dirigidos al receptor de factor 1 estimulante de colonias (CSF-1R) (por ejemplo RG7155 o PLX3397).

- 35 Cuando se usan en combinación con los compuestos de fórmula (I), se prefieren los inhibidores de puntos de control inmunitario tales como los enumerados en d), y especialmente los dirigidos al receptor de muerte celular programado 1 (receptor PD-1) o su ligando PD-L1.

El término quimioterapia se refiere al tratamiento de cáncer con uno o más agentes antineoplásicos citotóxicos (agentes de quimioterapia citotóxicos). La quimioterapia se utiliza a menudo junto con otros tratamientos contra el cáncer, tales como la terapia de radiación o cirugía. El término se refiere especialmente a agentes quimioterapéuticos convencionales que actúan mediante la destrucción de células que se dividen rápidamente, una de las principales propiedades de la mayoría de las células cancerosas. La quimioterapia puede usar un fármaco a la vez (quimioterapia de agente único) o varios fármacos a la vez (quimioterapia combinada o poliquimioterapia). La quimioterapia con fármacos que se convierten a actividad citotóxica solo después de la exposición a la luz se llama fotoquimioterapia o terapia fotodinámica.

El término "agente quimioterapéutico citotóxico" o "agente quimioterapéutico" como se usa en la presente se refiere a un agente antineoplásico activo que induce apoptosis o muerte celular necrótica. Cuando se usa en combinación con los compuestos de fórmula (I), el término se refiere especialmente a agentes quimioterapéuticos citotóxicos convencionales tales como:

- 50 a) agentes alquilantes (por ejemplo mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, estreptozocina, carmustina, lomustina, melfalan, busulfan, dacarbazina, temozolomida, tiotepa o altretamina; en particular temozolomida);
- b) fármacos de platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino o oxaliplatino);

- c) fármacos antimetabolito (por ejemplo 5-fluorouracilo, capecitabina, 6-mercaptopurina, metotrexato, gemcitabina, citarabina, fludarabina o pemetrexed);
- d) antibióticos antitumorales (por ejemplo daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, actinomicina-D, bleomicina, mitomicina-C o mitoxantrona);
- e) inhibidores mitóticos (por ejemplo paclitaxel, docetaxel, ixabepilona, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina o estramustina); o
- f) inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo etopósido, tenipósido, topotecano, irinotecano, diflomotecano o elomotecano).

Cuando se usan en combinación con los compuestos de fórmula (I), los agentes quimioterapéuticos citotóxicos preferidos son los agentes alquilantes mencionados anteriormente (especialmente mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, estreptozocina, carmustina, lomustina, melfalan, busulfan, dacarbazina, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC) y profármacos de estos, tales como especialmente temozolomida, tiotepa, altretamina o sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, en particular temozolomida); e inhibidores mitóticos (especialmente paclitaxel, docetaxel, ixabepilona, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, estramustina o sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, en particular paclitaxel). Los agentes de quimioterapia citotóxica más preferidos que se usan en combinación con los compuestos de fórmula (I) son los que se utilizan rutinariamente en el tratamiento del glioblastoma multiforme, en particular la temozolomida. Igualmente se prefiere la radioterapia.

La quimioterapia se puede administrar con un propósito curativo o puede tener como objetivo prolongar la vida o paliar los síntomas.

- a) La quimioterapia de modalidad combinada es el uso de fármacos con otros tratamientos contra el cáncer, como terapia de radiación o cirugía
- b) La quimioterapia de inducción es el tratamiento de primera línea del cáncer con un fármaco quimioterapéutico. Este tipo de quimioterapia se utiliza para la intención curativa
- c) La quimioterapia de consolidación es la que se da después de la remisión con el fin de prolongar el tiempo libre de enfermedad total y mejorar la supervivencia global. El fármaco que se administra es el mismo que el fármaco que logró la remisión.
- d) La quimioterapia de intensificación es idéntica a la quimioterapia de consolidación, pero se utiliza un fármaco diferente al de la quimioterapia de inducción.
- e) La quimioterapia de combinación incluye tratar a un paciente con un número de diferentes fármacos simultáneamente. Los fármacos difieren en su mecanismo y efectos secundarios. La mayor ventaja es minimizar las posibilidades de desarrollar resistencia a cualquier agente. Además, los fármacos se pueden usar con frecuencia a dosis más bajas, lo que reduce la toxicidad.
- f) La quimioterapia neoadyuvante se proporciona antes de un tratamiento local tal como la cirugía, y se diseña para reducir el tumor primario. También se administra a los cánceres con alto riesgo de enfermedad micrometastásica.
- g) La quimioterapia adyuvante se administra después de un tratamiento local (radioterapia o cirugía). Se puede utilizar cuando existe poca evidencia de cáncer presente, pero existe el riesgo de recurrencia. También es útil para matar a las células cancerosas que se han diseminado a otras partes del cuerpo. Estas micrometástasis se pueden tratar con quimioterapia adyuvante y pueden reducir las tasas de recidiva causadas por estas células diseminadas.
- h) La quimioterapia de mantenimiento es un tratamiento repetido de dosis bajas para prolongar la remisión.
- i) La quimioterapia de rescate o la quimioterapia paliativa se administran sin intención curativa, sino simplemente para disminuir la carga tumoral y aumentar la esperanza de vida. Para estos regímenes, se espera generalmente un mejor perfil de toxicidad.

Cuando se combinan con los compuestos de fórmula (I), las formas preventivas o curativas de quimioterapia (o mutatis mutandis: radioterapia) tales como las enumeradas en a), b) c), d), e), y especialmente g) y/o H) anterior.

"Simultáneamente", cuando se hace referencia a un tipo de administración, significa en la presente solicitud que el tipo de administración en cuestión consiste en la administración de dos o más ingredientes activos y/o tratamientos aproximadamente al mismo tiempo; en el que se entiende que una administración simultánea llevará a la exposición del sujeto a los dos o más ingredientes activos y/o tratamientos al mismo tiempo. Cuando se administran simultáneamente, dichos dos o más ingredientes activos se pueden administrar en una combinación de dosis fija, o en una combinación de dosis no fija equivalente (por ejemplo, mediante el uso de dos o más composiciones farmacéuticas diferentes para administrar por la misma vía de administración a aproximadamente al mismo tiempo), o

mediante una combinación de dosis no fija usando dos o más vías de administración diferentes; donde dicha administración lleva a una exposición esencialmente simultánea del sujeto a los dos o más ingredientes activos y/o tratamientos.

5 "Combinación de dosis fija", cuando se refiere a un tipo de administración, significa en la presente solicitud que el tipo de administración en cuestión consiste en la administración de una composición farmacéutica única que comprende los dos o más ingredientes activos.

10 "Separadamente", cuando se hace referencia a un tipo de administración, significa en la presente solicitud que el tipo de administración en cuestión consiste en la administración de dos o más ingredientes activos y/o tratamientos en diferentes puntos de tiempo; donde se entiende que una administración separada llevará a una fase de tratamiento (por ejemplo, al menos 1 hora, notablemente al menos 6 horas, especialmente al menos 12 horas) donde el sujeto se expone a los dos o más ingredientes activos y/o tratamientos al mismo tiempo; donde tal "administración separada", en ciertas circunstancias, también puede abarcar una fase de tratamiento en la que durante un cierto período de tiempo (por ejemplo, al menos 12 horas, especialmente al menos un día) el sujeto se expone solo uno de los dos o más ingredientes activos y/o tratamientos. Por lo tanto, la administración separada se refiere especialmente a situaciones en las que se da un ingrediente activo y/o tratamiento, por ejemplo, una vez al día, y otro se da, por ejemplo, dos veces al día, tres veces al día, cada dos días, en la que como consecuencia de tal tipo de administración, el sujeto se expone a los dos o más ingredientes activos y/o tratamientos al mismo tiempo durante esencialmente el período de tratamiento entero. La administración separada también se refiere a situaciones en las que al menos uno de los ingredientes activos y/o tratamientos se administra con una periodicidad sustancialmente más larga que la administración diaria (tales como una o dos veces por día) (por ejemplo, donde un ingrediente activo y/o tratamiento, por ejemplo, se da una vez o dos veces al día, y otra se da una vez por semana). Por ejemplo cuando se usa en combinación con radioterapia (por ejemplo, semanal o quincenal) los moduladores CXCR7 actuales posiblemente se pueden usar "por separado".

25 Por administración "durante un período de tiempo" se entiende en la presente solicitud la administración subsiguiente de dos o más ingredientes activos y/o tratamientos en diferentes momentos. El término en particular se refiere a un procedimiento de administración de acuerdo con el cual la administración entera de uno de los ingredientes activos y/o tratamientos se completa antes de que comience la administración del otro u otros. De esta manera es posible administrar uno de los ingredientes activos y/o tratamientos durante varios meses antes de administrar el o los otros ingredientes activos y/o tratamientos).

30 La administración "durante un período de tiempo" también abarca situaciones en las que los moduladores CXCR7 de fórmula (I) o (II) se pueden usar en un tratamiento que se inicia después de la terminación de un tratamiento quimioterapéutico o radioterapéutico inicial o terapia dirigida (por ejemplo, una quimioterapia de inducción), donde opcionalmente dicho tratamiento puede estar en combinación con un tratamiento quimioterapéutico o radioterapéutico o tratamiento terapéutico dirigido adicional/ en curso (por ejemplo, en combinación con una quimioterapia de consolidación, una quimioterapia de intensificación, una quimioterapia adyuvante o una quimioterapia de mantenimiento o equivalentes radioterapéuticos de estos); donde dicho tratamiento quimioterapéutico o radioterapéutico o terapia dirigida adicional/curso puede ser simultánea o separadamente con el tratamiento usando el modulador CXCR7.

40 Los trastornos autoinmunes se pueden definir como que comprenden enfermedades desmielinizantes (inflamatorias); esclerosis múltiple (MS); síndrome de Guillain-Barré; artritis reumatoide (RA); enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, que comprende especialmente la enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa); lupus eritematoso sistémico (SLE); nefritis lúpica; cistitis intersticial; enfermedad celíaca; encefalomiелitis autoinmune; osteoartritis; y diabetes tipo I. Además, las enfermedades autoinmunes comprenden además trastornos tales como psoriasis; artritis psoriásica; síndrome antifosfolípidos; tiroiditis tales como tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; miastenia gravis; uveítis; episcleritis; escleritis; enfermedad de Kawasaki; uveo-retinitis; uveítis posterior; uveítis asociada con la enfermedad de Behcet; síndrome uveomeningitis; encefalomiелitis alérgica; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; y enfermedades autoinmunes pos-infecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis pos-infecciosa. En una sub-forma de realización, los trastornos autoinmunes se refieren especialmente a trastornos autoinmunes que tienen un componente inflamatorio en el que ejemplos particulares son enfermedades desmielinizantes (inflamatorias), esclerosis múltiple (MS), síndrome de Guillain- Barré, artritis reumatoidea (RA), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, especialmente la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis lúpica y encefalomiелitis autoinmune.

55 Las enfermedades inflamatorias se pueden definir como que comprenden especialmente rinitis crónica, así como asma, trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), aterosclerosis, miocarditis, enfermedad del ojo seco, sarcoidosis, miopatías inflamatorias y lesión pulmonar aguda.

El rechazo de un trasplante se puede definir como que comprende el rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades de injerto contra huésped provocadas por trasplante de células madre hematopoyéticas; rechazo crónico del aloinjerto y la vasculopatía crónica del aloinjerto.

La fibrosis se puede definir como que comprende especialmente fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, fibrosis endomiocárdica y artrofibrosis.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 18) también son útiles en el procedimiento de profilaxis o tratamiento de tumores que comprenden administrar una cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) donde dicha cantidad efectiva lleva a un cambio de las propiedades tumorales, y donde dicha modificación se obtiene mediante la modulación de la vía del receptor CXCL11/CXCL12; donde dicha profilaxis o tratamiento se puede efectuar opcionalmente en combinación con un tratamiento quimioterapéutico o radioterapéutico convencional (en cuyo caso el tumor es especialmente un glioma maligno, en particular un glioblastoma multiforme). Dicho tratamiento combinado se puede efectuar simultáneamente, por separado, y/o durante un periodo de tiempo.

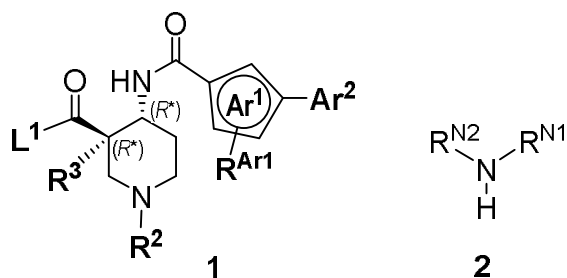
Los compuestos de fórmula (I) también son útiles en el procedimiento de modular una respuesta inmunitaria que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) donde dicha cantidad efectiva modula una enfermedad inflamatoria y en la que dicha respuesta está mediada por la proteína CXCL11/CXCL12.

Preparación de compuestos de la fórmula (I):

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por los procedimientos dados más abajo, por los procedimientos dados en la parte experimental de abajo o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero estas condiciones pueden ser determinados por un experto en la técnica por procedimientos de optimización de rutina. En los esquemas de abajo, los grupos genéricos Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{Ar1} , R^{N1} , R^{N2} son como se definen para los compuestos de la fórmula (I). En algunas instancias, los grupos genéricos Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{Ar1} , R^{N1} , R^{N2} pueden ser incompatibles con el ensamble ilustrado en los esquemas o requerirán el uso de grupos protectores (PG). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (ver, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). A los fines de este análisis, se asumirá que tales grupos protectores están en el lugar, de ser necesario. En algunos casos, el producto final se puede modificar también, por ejemplo, por manipulación de sustituyentes para dar un nuevo producto final. Estas manipulaciones pueden incluir, pero sin limitación, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación e hidrólisis que son comúnmente conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos obtenidos también se pueden convertir en sales, en especial sales farmacéuticamente aceptables de una manera conocida *per se*.

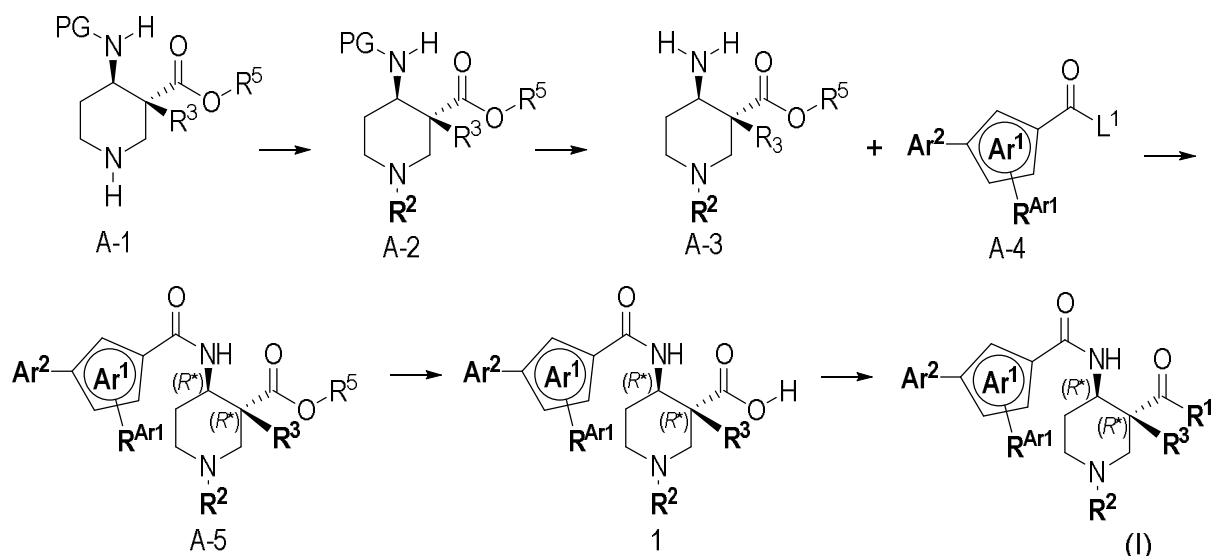
Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con la secuencia general de las reacciones destacadas más abajo.

Los compuestos de la fórmula (I) se preparan por reacción de un ácido de la estructura **1** ($L^1 = OH$) o una sal como una sal de sodio o de litio, con una amina de la estructura **2** en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida tales como TBTU, HATU, COMU, EDC, DCC, T_3P o PyBOP y una base como DIPEA o TEA en un solvente tales como DCM, MeCN o DMF.



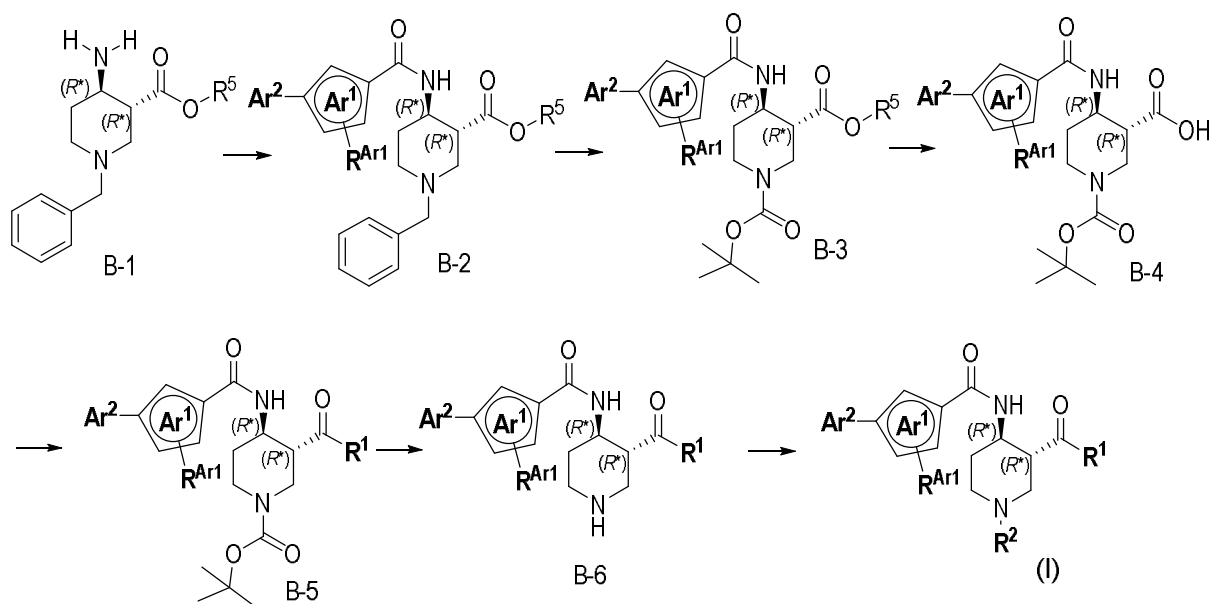
Los compuestos de la estructura **1** se pueden preparar por una de las vías de síntesis descritas más abajo.

Los compuestos de la estructura **1** se pueden preparar por el procedimiento ilustrado en el Esquema de reacción A. Un (3 R^1 ,4 R^2)-4-((ter-butoxicarbonil)amino)piperidin-3-carboxilato de alquilo **A-1** asequible en comercios ($R^5 =$ alquilo) se N-alkila por tratamiento con un aldehído o una cetona en presencia de un reactivo de reducción como $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, $NaBH(OAc)_3$ en un solvente como DCM, MeOH, THF; o en presencia de una sal de titanio como $TiCl_4$ o tetraisopropil-ortotitanato, para dar la amina terciaria **A-2**. El intermediario **A-2** se desprotege por Boc por tratamiento con un ácido, preferentemente HCl 4 M en dioxano o TFA en DCM, para dar la correspondiente amina **A-3**. La amina **A-3** se puede acilar por reacción con un ácido **A-4** en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida tales como TBTU, HATU, COMU, EDC, DCC, T_3P o PyBOP y una base como DIPEA o TEA en un solvente tales como DCM, MeCN o DMF. La hidrólisis del éster **A-5** por tratamiento con una base como NaOH o LiOH en un solvente como metanol, etanol o agua/THF a una temperatura entre temperatura ambiente y 60 °C da el correspondiente ácido de la estructura **1**.



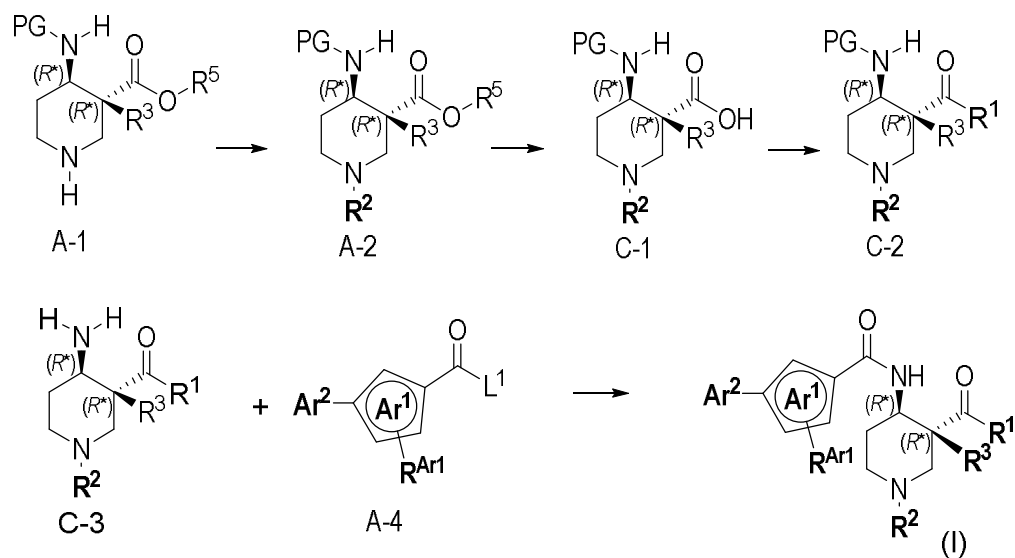
Esquema de reacción A

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar alternativamente como se ilustra en el Esquema de reacción B. La amidación del (3R*,4R*)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-carboxilato de alquilo **B-1** asequible en comercios con un ácido de la estructura **A-4** ($L^1 = OH$) en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida tales como TBTU, HATU, COMU, EDC, DCC, T_3P o PyBOP y una base como DIPEA o TEA en un solvente tales como DCM, MeCN o DMF; o el correspondiente cloruro de acilo ($L^1 = Cl$) y una base como DIPEA o TEA en un solvente como DCM da el correspondiente amida **B-2**. El grupo protector de N-bencilo se remueve por hidrogenación catalítica en presencia de Pd sobre carbón en un solvente como AcOEt con preferencia, a presión atmosférica de hidrógeno, en presencia de dicarbonato de di-ter-butilo a fin de obtener el derivado Boc-N-protegido **B-3**. La hidrólisis del grupo éster de **B-3** por tratamiento con una base como NaOH o LiOH en un solvente como metanol, etanol o agua/THF a una temperatura entre temperatura ambiente y 60 °C da el correspondiente ácido **B-4**. Las 3-piperidincarboxamidas del tipo **B-5** se obtienen por amidación de **B-4** con una amina de la estructura **2** en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida tales como TBTU, HATU, COMU, EDC, DCC, T_3P o PyBOP y una base como DIPEA o TEA en un solvente tales como DCM, MeCN o DMF. El carbamato **B-5** se desprotege por Boc como se describió con anterioridad para dar la piperidina **B-6**. N-alkilación de **B-6** por tratamiento con un aldehído o una cetona en presencia de un reactivo de reducción como $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, $NaBH(OAc)_3$ en un solvente como DCM, MeOH, THF, DMF; y en el caso de $R^{3a} =$ alquilo, en presencia de una sal de titanio como $TiCl_4$ o tetraisopropil-ortotitanato, para dar los compuestos de la fórmula (I). De modo alternativo, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por alquilación de intermediario B-6 con un halogenuro de alquilo o sulfonato de alquilo en presencia de una base como DIPEA, TEA o K_2CO_3 en un solvente como DMF, MeCN o EtOH. En el caso en que R^2 represente alquilo (C_{1-6}) o un cicloalquilo (C_{3-8}) que está monosustituido con un grupo hidroxilo, los compuestos de la fórmula (I) se pueden obtener por condensación de una amina de la estructura **B-6** y un epóxido mono- o disustituido en un solvente aprótico polar como MeCN en presencia de calcio trifluorometansulfonato a temperatura ambiente o en agua a una temperatura entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo.



Esquema de reacción B

- Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar alternativamente como se ilustra en el Esquema de reacción C.
- 5 Un (3R*,4R*)-4-((ter-butoxicarbonil)amino)piperidin-3-carboxilato de alquilo **A-1** asequible en comercios (R⁵ = alquilo) se N-alquila por tratamiento con un aldehído o una cetona como se describió antes para **B-6** para dar la amina terciaria **A-2**. El (3R*,4R*)-4-((ter-butoxicarbonil)amino)piperidin-3-carboxilato de alquilo N-sustituido **A-2** se puede hidrolizar en el ácido **C-1** por tratamiento con una base como NaOH o LiOH en un solvente como metanol, etanol o una mezcla agua/THF a una temperatura entre temperatura ambiente y 60 °C. Piperidinilcarboxamida **C-2** se prepara por
- 10 condensación de una amina de la estructura 2 en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida tales como TBTU, HATU, COMU, EDC, DCC, T₃P o PyBOP y una base como DIPEA o TEA en un solvente tales como DCM, MeCN o DMF. El intermediario **C-2** se desprotege por Boc como se describió con anterioridad para dar la correspondiente amina **C-3**. La acilación de 4-amino-3-carboxamida **C-3** se puede lograr por tratamiento de la 4-dimetilaluminioamida preparada in situ resultante de la reacción de un compuesto de trialquilaluminio como trimetilaluminio con **C-3** en un solvente como tolueno, DCM o DCE a temperaturas de entre temperatura ambiente y
- 15 reflujo seguido por condensación con un éster o un ácido carboxílico **A-4** (L¹ = O-alquilo u OH) para dar compuesto de la fórmula (I).

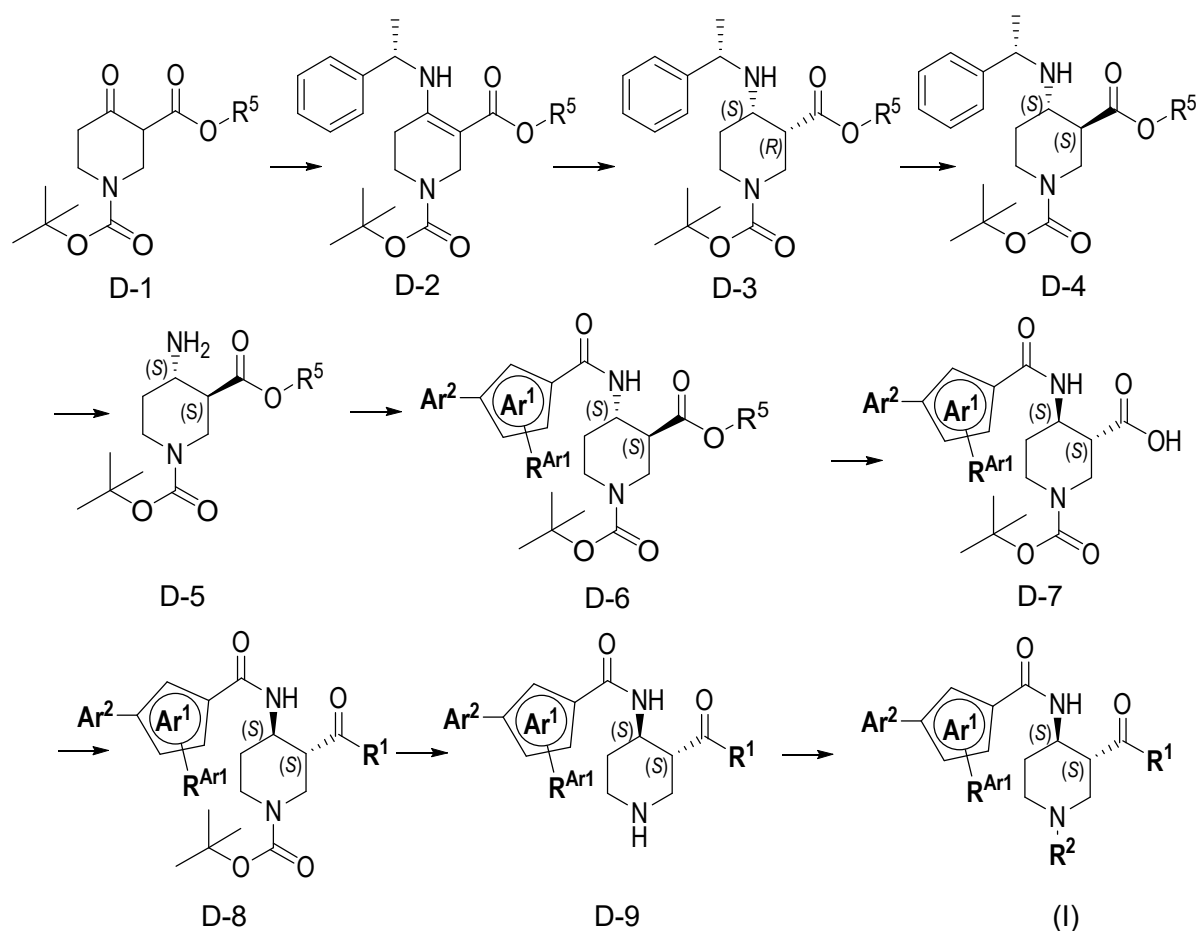


Esquema de reacción C

- 20 Para la síntesis de piperidinas [S,S] 3,4-disustituídas, se puede usar la secuencia mostrada en el esquema D, según el procedimiento descrito por S. Gellman et al. Eur. J. Org. Chem. 2003, 721. La enamina **D-2** de la 4-cetopiperidina **D-1** protegida con N-Boc se puede preparar por calentamiento con (S)-(-)-α-metilbencilamina en tolueno en presencia de una cantidad catalítica de un ácido, como ácido p-toluensulfónico con trampa de Dean-Stark. La reducción de la enamina **D-2** con un agente de reducción como triisobutiroxiborhidruro de sodio, trifluoroacetoxiborhidruro de sodio o
- 25

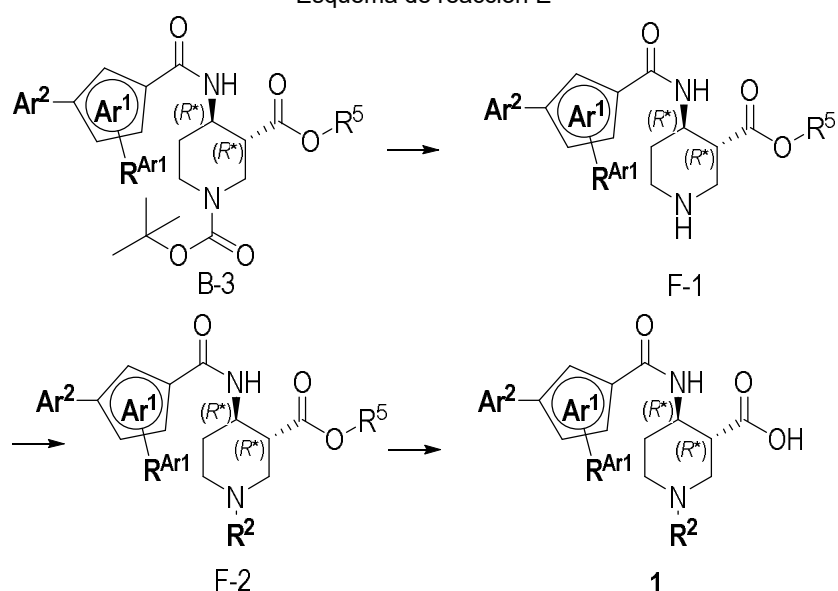
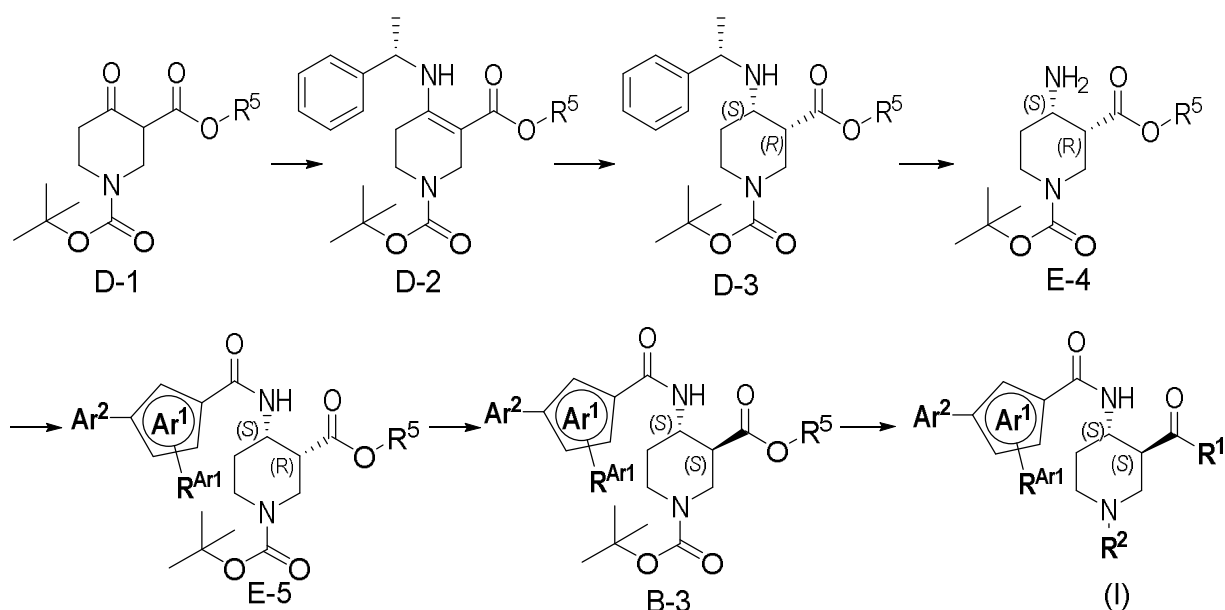
con triacetoxiborhidruro de sodio en tolueno, THF o dioxano a temperaturas de entre -78 °C y temperatura ambiente da predominantemente el éster de cis-amino **D-3**. La epimerización en el éster trans-amino **D-4** se puede llevar a cabo por tratamiento con una base como etóxido de sodio, metóxido de sodio o t-butoxido de potasio en un solvente como EtOH, MeOH, t-BuOH en presencia de etilacetato, metilacetato o t-butilacetato a una temperatura entre 0 °C y reflujo.

La hidrogenólisis del grupo bencilo por hidrogenación catalítica en presencia de Pd sobre carbón o Pd hidróxido en un solvente como AcOEt, EtOH o MeOH, con preferencia, a presión atmosférica de hidrógeno, da el éster trans-amino **D-5**. La amidación con un ácido de la estructura **A-4** ($L^1 = OH$) en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida tales como TBTU, HATU, COMU, EDC, DCC, T_3P o PyBOP y una base como DIPEA o TEA en un solvente tales como DCM, MeCN o DMF; o el correspondiente cloruro de acilo ($L^1 = Cl$) y una base como DIPEA o TEA en un solvente como DCM da el correspondiente amida **D-6**. El éster [S,S] trans-amido **D-6**, que corresponde al intermediario **B-3** en el Esquema B, se puede transformar en el compuesto final de la fórmula (I) por la siguiente secuencia de hidrólisis de éster, formación de amida, escisión del grupo Boc y N-alkilación como se describe en el esquema B. La misma secuencia se puede usar para la síntesis de [R,R] piperidinas 3,4-disustituidas comenzando con (R)-(+)- α -metilbencilamina como un auxiliar quiral.

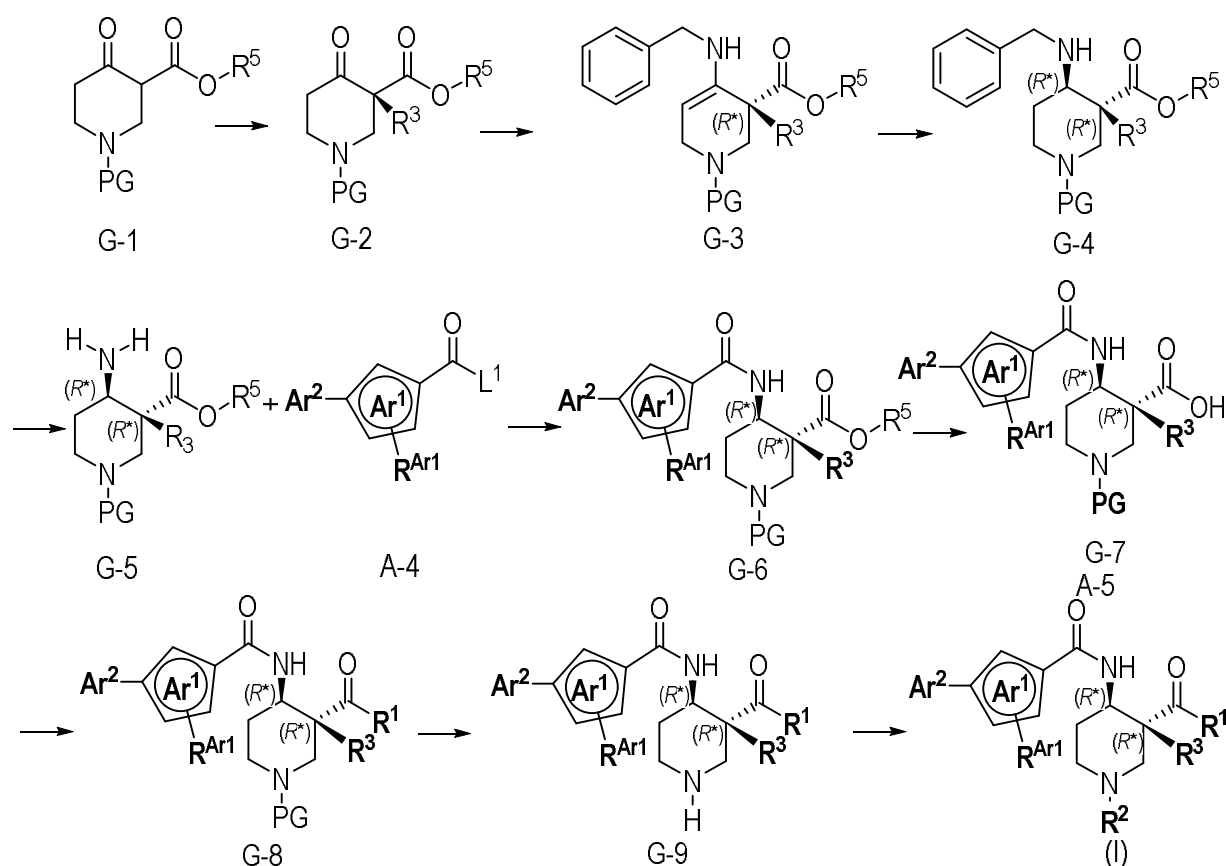


Esquema de reacción D

De modo alternativo, las [S,S] piperidinas 3,4-disustituidas se pueden preparar como se ilustra en el Esquema de reacción E cambiando la secuencia de reacciones mostradas en el Esquema D. El éster cis-amino **D-3** se puede preparar predominantemente como se describió antes. La hidrogenólisis del grupo bencilo como se describió con anterioridad da el éster cis-amino **E-4** predominante. La amidación con un ácido de la estructura **A-4** ($L^1 = OH$) o el correspondiente cloruro de acilo ($L^1 = Cl$), usando las condiciones descritas antes da el correspondiente éster cis amido **E-5** predominante. La epimerización en el éster trans-amido **B-3** se puede llevar a cabo usando las condiciones descritas con anterioridad. El éster trans-amido **B-3** se puede transformar en el compuesto final de la fórmula (I) como se describe en el esquema B. La misma secuencia se puede usar para la síntesis de [R,R] piperidinas 3,4-disustituidas comenzando con (R)-(+)- α -metil bencilamina como un auxiliar quiral.

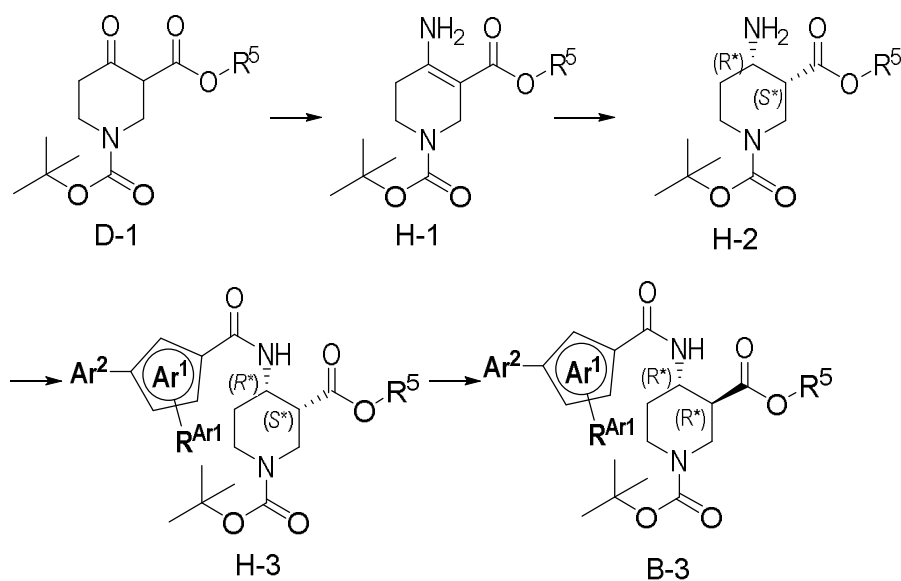


- 5 Los compuestos de la estructura 1 se pueden preparar alternativamente del éster trans-amido **B-3**. El intermediario **B-3** se desprotege por Boc como se describió con anterioridad para dar la correspondiente amina **F-1** que se N-alquila como se describió con anterioridad para **A-2**, para dar la N-alquíl Piperidina **F-2**. El éster N-sustituido de (3R*,4R*)-4-amido-piperidin-3-carboxilato de alquilo **F-2** se puede hidrolizar en el ácido **1** por tratamiento con una base como se describió para **C-1** antes.
- 10 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar alternativamente como se ilustra en el Esquema de reacción G. Un 4-((ter-butoxicarbonil)amino)piperidin-3-carboxilato de alquilo **G-1** asequible en comercios se C-alquila en la posición 3 por tratamiento con un halogenuro de alquilo en presencia de una base como potasio carbonato en un solvente como acetona a una temperatura entre 0 °C y reflujo para dar el ceto éster **G-2**. La enamina **G-3** se puede preparar como se describió antes. La reducción de la enamina **G-3** como se describió con anterioridad da el éster trans-amino **G-4**. La hidrogenólisis del grupo bencilo como se describió con anterioridad da éster trans-amino **G-5**. La amidación con un ácido de la estructura **A-4** ($L^1 = OH$); o el correspondiente cloruro de acilo ($L^1 = Cl$), como se describió con anterioridad da el correspondiente amida **G-6**, que se puede transformar en el compuesto final de la fórmula (I) siguiendo la secuencia descrita en el esquema B. El éster **G-6** es saponifica en el ácido **G-7** que se condensa con una amina **2**. La bis amida **G-8** resultante se puede desproteger para dar la piperidina **G-9** que finalmente se N-alquila para dar el compuesto de la fórmula (I).
- 20



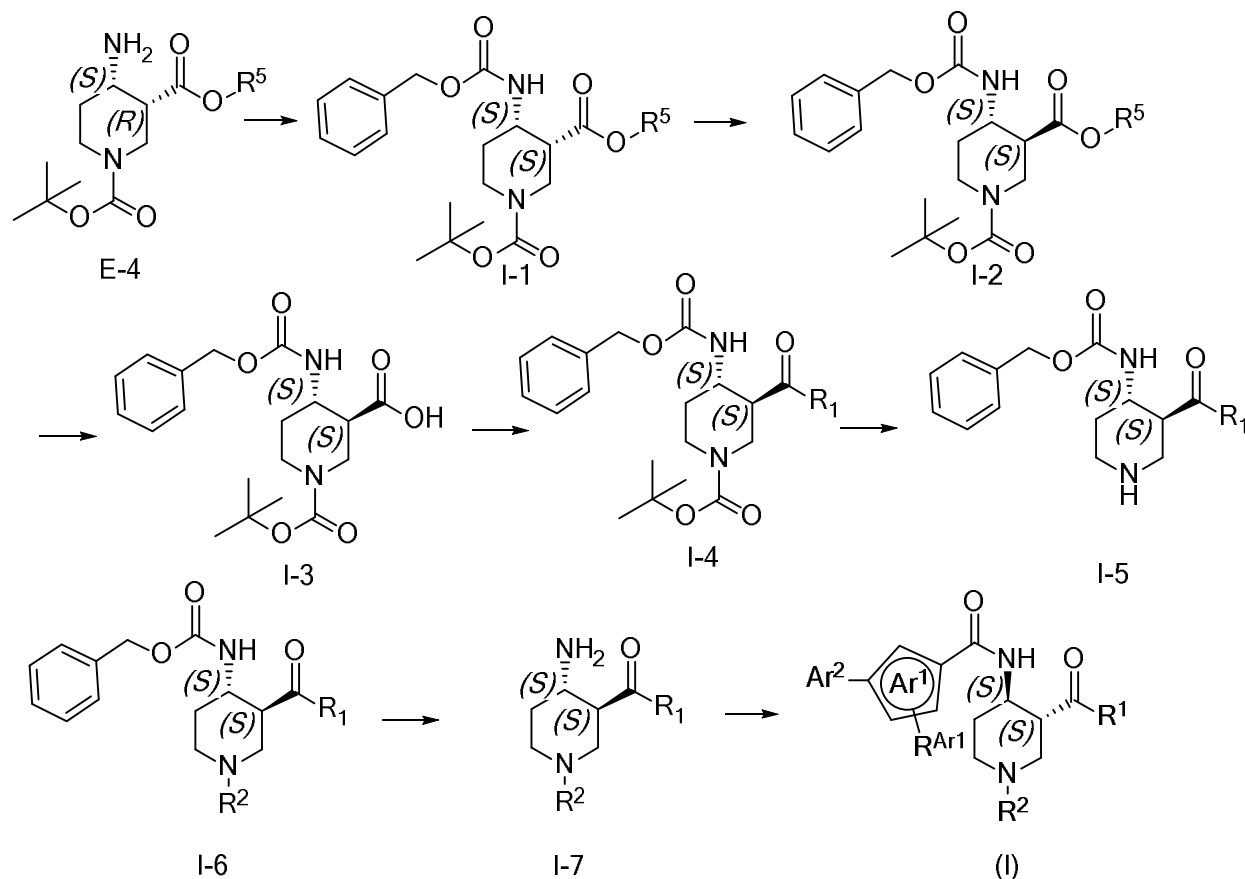
Esquema de reacción G

De modo alternativo, el éster trans-amido intermediario **B-3** se puede preparar por calentamiento del ceto éster **D-1** con amoníaco o acetato de amonio en MeOH a una temperatura entre temperatura ambiente y reflujo. La reducción de la enamina **H-1** como se describió con anterioridad da el éster de amino **H-2** como una mezcla cis/trans. La amidación de **H-2** con un ácido de la estructura **A-4** ($L^1 = OH$); o el correspondiente cloruro de acilo ($L^1 = Cl$), como se describió con anterioridad da el correspondiente amida **H-3** como una mezcla cis/trans. La epimerización en el éster trans-amido **B-3** se puede llevar a cabo por tratamiento de **H-3** con una base como se describió antes. El éster trans-amido **B-3** se puede transformar en el compuesto final de la fórmula (I) siguiendo la secuencia como se describe en el esquema B.



Esquema de reacción H

De modo alternativo, [S,S] piperidinas 3,4-disustituidas se pueden preparar como se ilustra en el Esquema de reacción I. El éster cis-amino **E-4** se puede transformar en el correspondiente derivado de cis 4-bencilcarbamato **I-1** por tratamiento con N-(benciloxicarbonilo) succinimida en THF o DCM. La epimerización en el éster trans-amido **I-2** se puede llevar a cabo usando las condiciones descritas con anterioridad. **I-2** se puede transformar en el intermediario **I-6** siguiendo la secuencia de hidrólisis de éster, formación de amida, escisión del grupo Boc y N-alkilación como se describe en el esquema B. El grupo protector de bencilcarbamato se remueve por hidrogenación catalítica en presencia de Pd sobre carbón o hidróxido de Pd en un solvente como AcOEt, EtOH o MeOH, con preferencia, a presión atmosférica de hidrógeno, para obtener la 4-trans-amino-3-carboxamida **I-7**. La amidación de **I-7** con un ácido de la estructura **A-4** ($L^1 = OH$) o el correspondiente cloruro de acilo ($L^1 = Cl$), usando las condiciones descritas antes da el compuesto final de la fórmula (I) como se describe en el esquema B. La misma secuencia se puede usar para la síntesis de [R,R] piperidinas 3,4-disustituidas comenzando con (R)-(+)- α -metilbencilamina como un auxiliar quiral.



Esquema de reacción I

Cuando los compuestos de la fórmula (I) se obtienen en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros se pueden separar usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica: por ejemplo, por formación y separación de sales diastereoméricas o por HPLC sobre una fase estacionaria quiral tales como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm) o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm), IA, IB, IC, IE o IF (5 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina tales como trietilamina o dietilamina) y eluyente B (heptano), a una tasa de flujo de 0,8 a 150 mL/min.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención. Estos ejemplos son sólo ilustrativos y no se han de construir como limitativos de la invención de modo alguno.

Parte experimental

I. Química

Todas las temperaturas se establecen en $^{\circ}C$. Los materiales de partida asequibles en comercios se usaron como se recibió sin ulterior purificación. A menos que se especifique otra cosa, todas las reacciones se llevaron a cabo en vajilla seca en horno bajo una atmósfera de nitrógeno o argón. Los compuestos se purificaron por cromatografía flash en columna en gel de sílice o por HPLC preparativa. Los compuestos descritos en la invención se caracterizan por datos de LC-MS (tiempo de retención t_R se da en min; peso molecular obtenido del espectro de masa se da en g/mol) usando las condiciones enumeradas más abajo. En los casos en los que los compuestos de la presente invención aparecen

como una mezcla de isómeros conformacionales, particularmente visible en sus espectros de LC-MS, se da el tiempo de retención del conformero más abundante.

Espectroscopia de RMN

- 5 Espectrómetro Bruker Avance II equipado con un 400 MHz (^1H) Ultrashield™ Magnet y una cabeza de sonda BBO 5mm o una cabeza de sonda PAXTI 1mm o un Bruker Avance III HD Ascend 500 MHz (^1H), imán equipado con criosonda DCH. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm) respecto de las resonancias protónicas resultantes de una deuteración incompleta del solvente de RMN, por ejemplo, para dimetilsulfóxido $\delta(\text{H})$ 2,49 ppm, para cloroformo $\delta(\text{H})$ 7,24 ppm. Las abreviaciones *s*, *d*, *t*, *q* y *m* se refieren a singulete, doblete, triplete, cuarteto, multiplete y *br* por amplio, respectivamente. Las constantes de acoplamiento *J* se informan en Hz. En el caso de medir los espectros de RMN usando tubos de 1mm Microprobe® y una cabeza de sonda PAXTI 1mm, los compuestos se disuelven en DMSO no deuterado. Los espectros se miden luego con doble irradiación para la supresión de DMSO y picos de H_2O . En ese caso, se da sólo una selección de picos de RMN representativos del compuesto.

LC-MS analítica de control de calidad (QC):

- 15 Equipo y condiciones:

Bomba: Waters Acquity Binary, Solvent Manager, MS: Waters SQ Detector, DAD: Acquity UPLC PDA Detector, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Columnas: Acquity UPLC CSH C₁₈ 1,7 μm 2,1x50 mm o Acquity UPLC HSS T3 C₁₈ 1,8 μm 2,1x50 mm de Waters, con termostato en Acquity UPLC Column Manager a 60 °C. Eluyente: A1: H_2O + 0,05% de FA; B1: AcCN + 0,045% de FA. Procedimiento: Gradiente: 2% de B 98% de B durante 2,0 min. Flujo: 1,0 mL/min. Detección: UV 214nm y ELSD y MS, tR se da en min.

LC-MS analítica

Equipo:

Bomba de gradiente binario Agilent G4220A o equivalente con detección por espectrometría de masa (analizador de masa cuadrupolar simple, Thermo Finnigan MSQPlus o equivalente)

- 25 Condiciones:

Procedimiento A (condiciones ácidas): Columna: Zorbax SB-aq (3,5 μm , 4,6 x 50 mm); condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + 0,04% de TFA [eluyente B]; gradiente: 95% de B → 5% de B durante 1,5 min (flujo: 4,5 mL/min). Detección: UV/Vis + MS.

- 30 **Procedimiento B (condiciones ácidas):** Columna: Waters XBridge C₁₈ (2,5 μm , 4,6 x 30 mm); condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + 0,04% de TFA [eluyente B]; gradiente: 95% de B → 5% de B durante 1,5 min (flujo: 4,5 mL/min). Detección: UV/Vis + MS.

Procedimiento C (condiciones ácidas): Columna: Waters BEH C₁₈ (2,5 μm , 3,0 x 50 mm); condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + 0,04% de TFA [eluyente B]; gradiente: 95% de B → 5% de B durante 1,5 min (flujo: 4,5 mL/min). Detección: UV/Vis + MS.

- 35 **Procedimiento D (condiciones básicas):** Columna: Waters BEH C₁₈ (2,5 μm , 3,0 x 50 mm); condiciones: MeCN [eluyente A]; H_2O +0,05% de NH_4OH [eluyente B]; gradiente: 95% de B → 5% de B durante 1,9 min (flujo 1,6 mL/min), Detección: UV/Vis + MS.

LC-MS preparativa

Equipo:

- 40 Bomba de gradiente binario Gilson 333/334 o equivalente con detección por espectrometría de masa (analizador de masa cuadrupolar simple, Thermo Finnigan MSQPlus o equivalente)

Condiciones:

- 45 **Procedimiento E (condiciones básicas):** Columna: Waters XBridge C₁₈ (10 μm , 30 x 75 mm); condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + 0,5% de NH_4OH (25% ac.) [eluyente B]; gradiente: 95% de B → 5% de B, durante 6,5 min (flujo: 75 mL/min). Detección: UV/Vis + MS

Procedimiento F (condiciones ácidas): columna: Waters XBridge C₁₈ (10 μm , 30 x 75 mm); condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + 0,5% de ácido fórmico [eluyente B]; gradiente: 95% de B → 5% de B, durante 6,5 min (flujo: 75 mL/min). Detección: UV/Vis + MS

Cromatografía analítica quiral

Equipo:

HPLC: bomba Dionex HPG-3200SD con un detector UV Dionex DAD-3000.**SFC:** suministro de CO₂: Aurora Fusion A5 Evolution; bomba: Agilent G4302A; detector UV: Agilent G1315C.

5 Condiciones:

HPLC: Columnas: ChiralPak AY-H, 5 µm, 250x4,6 mm o Regis (R,R) Whelk-O1 250x4,6mm, 5µm; eluyente: A: Hept, 0,05% de DEA, B: Etanol, 0,05% de DEA, flujo 0,8 a 1,2 mL/min.**SFC** Columna: Regis (R,R) Whelk-O1, 4,6x250 mm, 5µm; eluyente: A: 60% de CO₂, B: 40% de DCM/EtOH/DEA 50:50:0,110 **Cromatografía preparativa quiral**Equipo:**HPLC:** bomba 2 Varian SD1 con un detector UV Dionex DAD-3000.**SFC:** suministro de CO₂: Maximator DLE15-GG-C; bombas: 2 SSI HF CP 300; detector UV: Dionex DAD-3000.Condiciones:15 **HPLC:** Columnas: ChiralPak IA, IB, IC, IE o IF, 5 µm, 20x250 mm o Regis (R,R) Whelk-O1, 21,1x250mm, 5µm; eluyente: mezcla apropiada de A (0% al 90% de Hept) y B (10% al 100% de EtOH, 0,1% de DEA), flujo: flujo apropiado de 16, 23 ó 34 mL/min.**SFC:** Columnas: Regis (R,R) Whelk-O1, 30x250 mm, 5µm o ChiralPak IC, 30x250 mm, 5µm; eluyente: mezcla apropiada de A (60% al 70% de CO₂) y B (30% al 40% de DCM/EtOH/DEA 50:50:0,1), flujo 160 mL/min.20 **Abreviaciones** (como se usa en la presente con anterioridad o en la presente con posterioridad):

ac. acuoso

atm atmósfera

BSA albúmina sérica bovina

Boc butiloxycarbonilo

25 BB bloque de construcción

CDI carbonildiimidazol

COMU hexafluorofosfato de 1-Ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxidimetilamino-morfolino-carbenio

d días

dba dibencilidenacetona

30 DCC dicitclohexilcarbodiimida

DCM diclorometano

DEA dietilamina

DIPEA diisopropil-etilamina, base de Hünig, etil-diisopropilamina

DMAP 4-dimetilaminopiridina

35 DMF dimetilformamida

DMSO dimetilsulfóxido

EDC N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida

eq. equivalente(s)

Et etilo

	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Ej.	ejemplo(s)
	h	hora(s)
5	HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	Hept	heptano
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HOAT	7-Aza-1-hidroxibenzotriazol
10	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	HV	condiciones a alto vacío
	ⁱ Bu	isobutilo
	ⁱ Pr	isopropilo
	KO ^t Bu	<i>ter</i> -butóxido de potasio
15	LC-MS	cromatografía líquida - espectrometría de masa
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	Lit.	Literatura
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
20	MeOH	metanol
	mL	mililitro
	MTBE	éter metil- <i>ter</i> -butílico
	min	minuto(s)
	N.º	número
25	NaOAc	acetato de sodio
	NBS	N-Bromosuccinimida
	NMP	N-metilpirrolidona
	ⁿ Pr	n-propilo
	OAc	acetato
30	Ph	fenilo
	PPh ₃	trifenilfosfina
	POCl ₃	oxicloruro de fósforo (V)
	prep.	preparativo
	PyBOP	hexafluoro-fosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
35	rac	racémico
	TA	temperatura ambiente
	s	segundo(s)

sat. saturado

Selectfluor® 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octan bis(tetrafluoroborato)

SFC: cromatografía fluida supercrítica

sol. solución

5 tBu ter-butilo = butilo terciario

TBTU tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio

TEA trietilamina

TFA ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

10 TLC cromatografía de capa fina

T₃P anhídrido propilfosfónico

t_R tiempo de retención

Preparación de ésteres y ácidos carboxílicos de la estructura A-4 usados para la síntesis de bloques de construcción 1.07 a 1.17 y ejemplos 3.001 a 3.022

15 A-4.01: ácido 5-(2,4,6-Trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

A-4.01a: éster etílico de ácido 5-(2,4,6-Trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

El compuesto del título A-4.01a se prepara por analogía al procedimiento descrito en *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4852-4860, por agitación de una solución de nitroacetato de etilo (1,36 mL, 12 mmol), 2-etinil-1,3,5-trifluorobenceno (312 mg, 2 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,156 mL, 1,4 mmol) en NMP (1,2 mL), a 65 °C durante la noche. El solvente se evapora y el producto usado en la siguiente etapa sin ulterior purificación, LC-MS procedimiento A: t_R = 1,07 min.

A-4.01: ácido 5-(2,4,6-Trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

A una solución de éster A-4.01a (542 mg, 2 mmol) en THF (4 mL) se añade LiOH·H₂O (12 mmol) disuelto en 10 mL de agua. Después de agitar durante 64 h, se añade una solución 4 M de HCl (10 mmol), seguido por agua (1,5 mL). El producto precipitado se filtra, se lava con agua (2x 2,5 mL) y DCM (2x2,5 mL) y se seca bajo HV. El compuesto del título se obtiene en forma de un polvo blanco, LC-MS procedimiento A: t_R = 0,83 min; [M+H]⁺ = 407,05; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 14,3 (bs, 1H), 7,54 (t, J = 9,3 Hz, 2 H), 7,19 (s, 1 H).

A-4.02: ácido 5-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

A-4.02a: éster etílico de ácido 5-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico:

30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.01a, a partir de 2-cloro-1-etinil-4-fluorobenceno; LC-MS procedimiento A: t_R = 1,15 min.

A-4.02: ácido 5-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.01b, a partir de éster A-4.02a; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,9 min; ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ: 8,00 (m, 1 H), 7,73 (m, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H).

35 A-4.03: ácido 5-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

A-4.03a: éster etílico de ácido 5-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.01a, a partir de 4-cloro-1-etinil-2-fluorobenceno; LC-MS procedimiento A: t_R = 1,18 min.

A-4.03: ácido 5-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.01b, a partir de éster A-4.03a; LC-MS procedimiento D: t_R = 0,93 min; ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ: 8,03 (m, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,52-7,54 (m, 1 H), 7,18-7,19 (m, 1 H).

A-4.04: ácido 5-(2,6-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

A-4.04a: éster etílico de ácido 5-(2,6-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.01a, a partir de 2-etinil-1,3-difluorobenceno; LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,06$ min.

A-4.04: ácido 5-(2,6-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.01b, a partir de éster A-4.04a; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,84$ min; ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ : 7,65 (m, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 6,91 (s, 1 H).

A-4.05: éster etílico de ácido 3-(2,4-Difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico

- 10 El compuesto del título se prepara por analogía al procedimiento descrito en *ChemMedChem* **2012**, 7, 1020-1030. A una solución de 2,4-difluorobenzamidoxima (344 mg, 2 mmol) disuelta en THF (5 mL) se añade 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (0,279 mL, 2,5 mmol), seguido por DIPEA (0,437 mL, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agita a 75 °C durante 3 h. La mezcla luego se neutraliza con agua (25 mL) y se extrae con EtOAc (25 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo. LC-MS procedimiento C: $t_R = 1,01$ min. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 8,15 (m, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 4,49 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H)

A-4.06: sal de litio de ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-oxazol-2-carboxílico

El compuesto del título se prepara por analogía al procedimiento descrito en *ChemMedChem* **2012**, 7, 1020-1030.

A-4.06a: 2-((2-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetil)amino)-2-oxoacetato de etilo

- 20 A una solución de clorhidrato de 2,4-difluorofenilamina (415 mg, 2 mmol) en DCM (8 mL) y TEA (0,591 mL, 4,2 mmol), se enfría hasta 0 °C, se añade cloroacetato de etilo (0,226 mL, 2,02 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 h 30 a 0 °C y luego se neutraliza con agua (10 mL), se extrae dos veces con DCM (2 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y el solvente se evapora para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón. LC-MS procedimiento C: $t_R = 0,82$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 272,20$.

A-4.06b: éster etílico de ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-oxazol-2-carboxílico

- 25 POCl_3 (0,52 mL, 5,58 mmol) se añade gota a gota a una solución de A-4.06a (480 mg, 1,77 mmol), disuelto en tolueno (5 mL). La mezcla se agita durante la noche a 110 °C. Después de enfriar la solución hasta 0 °C, se neutraliza por adición gota a gota de agua (2 mL) y luego se neutraliza con NaHCO_3 sat. ac. y se extrae con DCM (20 mL). La capa orgánica se evapora y el producto se purifica por LC-MS prep. procedimiento F. LC-MS procedimiento D: $t_R = 1,01$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 253,98$.

A-4.06: sal de litio de ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-oxazol-2-carboxílico

- 30 A una solución de éster A-4.06b (574 mg, 2,13 mmol) en THF (10 mL) se añade solución acuosa 1 M de LiOH (6,4 mL, mg, 6,4 mmol). Después de agitar durante 1 hora, los solventes se evaporan a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo beige, LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,65$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 226,30$.

A-4.07: sal de litio de ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílicoA-4.07a: éster etílico de ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

- 35 El compuesto del título se prepara por analogía al procedimiento descrito en *ChemMedChem* **2012**, 7, 1020-1030.
- 40 A una solución de hidrazida de ácido 2,4-difluorobenzoico (2,65 g, 15,4 mmol) en 50 mL de DCM se añade TEA (9,67 mL, 69,4 mmol). La mezcla se enfría hasta 0 °C y se añade cloroacetato de etilo (2,44 mL, 21,2 mmol). La mezcla se agita durante 2 h a 0 °C. A continuación, se añade cloruro de toluen-4-sulfonilo (4,40 g, 23,1 mmol) y la agitación se continúa durante la noche a temperatura ambiente. Una solución sat. ac. de NaHCO_3 (50 mL) y la mezcla de reacción se extrae dos veces con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan. El residuo se purifica por cromatografía flash usando un gradiente de eluyente heptano/AcOEt (9:1 a 4:1) para dar un sólido amarillo claro. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,80$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 255,13$, $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+ = 296,10$.

A-4.07: Sal de litio de ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

- 45 A una solución de éster A-4.07a (25,4 mg, 0,1 mmol) en THF (0,2 mL) se añade LiOH hidrato (5 mg, 0,1 mmol) disuelto en agua (0,2 mL). Después de agitar durante 1 hora, los solventes se evaporan a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco, LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,41$ min; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 8,07 (m, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H).

A-4.08: ácido 1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

A-4.08a: éster etílico de ácido 1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

A una solución de 2-diazo-3-oxopropanoato de etilo (obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en *Journal of the American Chemical Society*, 2011, 133(4), 1044-1051) (1,6 g, 8,85 mmol) en EtOH (3,15 mL) se añade ácido acético glacial (1,27 mL, 22,1 mmol) seguido por 2,4-difluoroanilina (1,22 g, 9,47 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se concentra y el residuo se diluye con agua fría (40 mL). El precipitado se filtra, se lava con agua fría (10 mL) y se seca bajo HV para obtener el compuesto del título en forma de un sólido beige. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,8 min; $[M+H]^+$ = 254,12.

A-4.08: ácido 1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

A una solución de éster A-4.08a (1,93 g, 7,62 mmol) en THF (16 mL) se añade LiOH hidrato (11,4 mmol) disuelto en agua (16 mL). Después de agitar durante 45 min, THF se evapora y el residuo acuoso se enfría hasta 0 °C. Una solución 1 M de HCl se añade hasta pH = 2. El producto precipitado se filtra, se lava con agua (15 mL) y se seca bajo HV. El compuesto del título se obtiene en forma de un polvo beige, LC-MS procedimiento A: t_R = 0,61 min; $[M+H]^+$ = 225,96, $[M+H+MeCN]^+$ = 267,10.

A-4.09: ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílicoA-4.09a: éster etílico de ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara según un procedimiento análogo al descrito en el documento WO 2012/168315. 2-amino(hidroxiimino)acetato de etilo (2,27 g, 16,7 mmol) disuelto en 2,6-dimetilpiridina (5,88 mL, 50 mmol) se trata gota a gota con una solución de cloruro de 2,4-difluorobenzóilo (1,39 mL, 11,1 mmol) en DCM (30 mL). La mezcla de reacción se agita durante la noche. La suspensión beige se disuelve con DCM (150 mL) y se lava con agua (50 mL), luego HCl 1 M (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se evapora. El intermediario polvo blanco 2-(2,4-difluorobenzamido)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo luego se calienta durante 1 h a 200 °C en un bloque de metal DrySyn (de Asynt Ltd.). Después de enfriar, el compuesto del título se purifica por cromatografía flash usando un gradiente del 2% al 20% de EtOAc en n-heptano como eluyente. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,85 min; $[M+H]^+$ = 255,02.

A-4.09: ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico

Al compuesto A-4.09a (3,84 g, 14,1 mmol) disuelto en THF (25 mL) y agua (25 mL), se añade LiOH.H₂O (799 mg, 19 mmol) y la mezcla se agita durante 1 h. THF se evapora y la fase acuosa se diluye con agua (50 mL), se enfría hasta 0 °C y se acidifica hasta pH 2-3 con una solución acuosa 1 M de HCl. El producto precipitado se filtra, se lava con agua (20 mL) y se seca bajo HV. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,57; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 8,27 (m, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H).

A-4.10: ácido 3-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-carboxílicoA-4.10a: éster etílico de ácido 3-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-carboxílico

El compuesto del título se prepara análogamente a la preparación descrita en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18 (2008), 4521-4524.

2,4-Difluorobenzaldehído oxima (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (2010), 1272-1277) (4,25 g, 24,4 mmol) se disuelve en THF (50 mL). A continuación, se añade piridina (2,46 mL, 30,5 mmol). La mezcla se calienta hasta 60 °C y se añade N-clorosuccinimida (3,58 g, 26,8 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 45 min y luego se añaden TEA (4,11 mL, 29,2 mmol) y propiolato de etilo (2,72 mL, 26,8 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a 60 °C y luego se concentra bajo HV. El residuo se extrae en DCM (100 mL) y se diluye con HCl 1 M acuoso (100 mL). La fase orgánica separada se lava con agua (100 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se evapora bajo HV. El producto crudo se purifica por cromatografía flash usando n-Heptan/EtOAc 9/1 como eluyente para obtener el compuesto del título. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,92 min.

A-4.10: ácido 3-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.09, a partir del bloque de construcción A-4.10a. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,68 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 14,48 (bs, 1 H), 7,99-8,05 (m, 1 H), 7,50-7,56 (m, 2 H), 7,30 (m, 1 H).

A-4.11: ácido 4-Fluoro-5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílicoA-4.11a: éster metílico del ácido 4-Fluoro-5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

A una solución de 5-(4-fluorofenil)isoxazol-3-carboxilato de metilo (246 mg, 1,11 mmol) en tetrametilensulfona (4 mL, 41,6 mmol) se añade Selectfluor® (498 mg, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se agita a 150 °C durante la noche. Se añaden DCM (20 mL) y agua (20 mL). Después de la separación de las capas, la fase acuosa se extrae con DCM

(20 mL). La capa orgánica combinada se lava con agua (3 x 20 mL), se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan. El producto crudo se purifica por cromatografía flash usando n-heptano a n-heptano/acetato de etilo (7:3) como eluyente para obtener el compuesto del título. LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,01$ min.

A-4.11: ácido 4-Fluoro-5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.09, a partir del bloque de construcción A-4.11a. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,79$ min.

A-4.12: ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-4-fluoro-isoxazol-3-carboxílico

A-4.12a: éster etílico de ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-4-fluoro-isoxazol-3-carboxílico

- 10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.11, a partir de éster etílico de ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico. LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,01$ min.

A-4.12: ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-4-fluoro-isoxazol-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.09, a partir del bloque de construcción A-4.12a. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,76$ min.

A-4.13: ácido 5-(2-Trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

- 15 A-4.13a: éster etílico del ácido 2,4-Dioxo-4-(2-trifluorometil-fenil)-butírico

A una solución de etóxido de sodio (21% en EtOH) (2,16 mL, 5,79 mmol) a temperatura ambiente se añade dietiloxalato (0,929 mL, 6,84 mmol) en una porción. Una solución de 2-(trifluorometil)acetofenona (0,797 mL, 5,26 mmol) en THF (3 mL) se añade gota a gota a la mezcla de reacción. RM marrón se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se neutraliza lentamente por adición gota a gota de HCl 1 M (8 mL). THF se evapora. El residuo se divide entre DCM (10 mL) y solución sat. de NaHCO_3 (10 mL) y la fase acuosa se extrae con DCM (2 x 10 mL), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora para obtener el compuesto del título en forma de un aceite anaranjado; LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,00$ min. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289,16$.

A-4.13b: éster etílico de ácido 5-(2-Trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

- 25 Clorhidrato de hidroxilamina (0,372 mL, 5,46 mmol) se añade a una solución de éster etílico de ácido 2,4-dioxo-4-(2-trifluorometil-fenil)-butírico (1500 mg, 5,2 mmol) en EtOH (20 mL). La mezcla se calienta hasta 70 °C durante la noche. A la mezcla caliente, se añade agua (10 mL) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente. DCM (10 mL) y solución sat. de NaHCO_3 (10 mL) se añaden y la fase acuosa se extrae con DCM (2 x 10 mL), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica por LC-MS procedimiento E. LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,01$ min. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 286,17$.

- 30 A-4.13: ácido 5-(2-Trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.09, a partir del bloque de construcción A-4.13b. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,80$ min. $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+ = 299,13$.

A-4.14: ácido 5-(2,6-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

A-4.14a: éster etílico del ácido 4-(2,6-Difluoro-fenil)-2,4-dioxo-butírico

- 35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.13a, a partir de 1-(2,6-difluorofenil)etan-1-ona. LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,00$ min.

A-4.14b: éster etílico de ácido 5-(2,6-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.13b, a partir del bloque de construcción A-4.14a. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,97$ min. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 254,20$.

- 40 A-4.14: ácido 5-(2,6-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.09, a partir del bloque de construcción A-4.14b. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,74$ min. $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+ = 267,14$

A-4.15: ácido 5-(4-Trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

A-4.15a: éster etílico del ácido 2,4-Dioxo-4-(4-trifluorometil-fenil)-butírico

- 45 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.13a, a partir de 1-(4-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona. LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,05$ min. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288,96$.

A-4.15b: éster etílico de ácido 5-(4-Trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.13b, a partir del bloque de construcción A-4.15a. LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,05$ min. $[M+H]^+ = 327,06$.

A-4.15: ácido 5-(4-Trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.09, a partir del bloque de construcción A-4.15b. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,85$ min.

A-4.16: ácido 5-(3-Trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carboxílicoA-4.16a: éster etílico del ácido 2,4-Dioxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-butírico

- 10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.13a, a partir de 1-(3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona. LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,05$ min. $[M+H]^+ = 289,17$.

A-4.16b: éster etílico de ácido 5-(3-Trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.13b, a partir del bloque de construcción A-4.16a. LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,05$ min. $[M+H]^+ = 286,18$.

A-4.16: ácido 5-(3-Trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

- 15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.09, a partir del bloque de construcción A-4.16b. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,85$ min.

A-4.17: ácido 5-(2,3,4-Trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílicoA-4.17a: éster etílico del ácido 2,4-Dioxo-4-(2,3,4-trifluoro-fenil)-butírico

- 20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.13a, a partir de 1-(2,3,4-trifluorofenil)etan-1-ona. LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,04$ min. $[M+H]^+ = 275,17$.

A-4.17b: éster etílico de ácido 5-(2,3,4-Trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.13b, a partir del bloque de construcción A-4.17a. LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,02$ min.

A-4.17: ácido 5-(2,3,4-Trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

- 25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.09, a partir del bloque de construcción A-4.17b. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,79$ min.

A-4.18: ácido 5-(5-Fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-3-carboxílicoA-4.18a: éster etílico del ácido 4-(5-Fluoro-piridin-2-il)-2,4-dioxo-butírico

- 30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.13a, a partir de 1-(5-fluoropiridin-2-il)etan-1-ona. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,89$ min. $[M+H]^+ = 240,25$.

A-4.18b: éster etílico de ácido 5-(5-Fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.13b, a partir del bloque de construcción A-4.18a. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,85$ min. $[M+H]^+ = 237,28$.

A-4.18: ácido 5-(5-Fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-3-carboxílico

- 35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.09, a partir del bloque de construcción A-4.18b. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,59$ min. $[M+H]^+ = 209,37$.

A-4.19: ácido 4-(2,4-Difluoro-fenil)-oxazol-2-carboxílicoA-4.19a: éster etílico de ácido 4-(2,4-Difluoro-fenil)-oxazol-2-carboxílico

- 40 2-Acetoxi-2',4'-difluoroacetofenona (200 mg, 0,934 mmol) se disuelve en p-Xileno (10 mL). Oxamato de etilo (437 mg, 3,74 mmol) y trifluoruro de boro dietileterato (0,248 mL, 0,934 mmol) se añaden. La mezcla de reacción se calienta hasta 150 °C durante 20 h.

La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (40 mL) y se lava con solución saturada de NaHCO_3 (20 mL). Después de la separación de las capas, la capa acuosa se extrae con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se

secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan. El producto crudo se purifica por LC-MS procedimiento E. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,96$ min. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 254,11$.

A-4.19: ácido 4-(2,4-Difluoro-fenil)-oxazol-2-carboxílico

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.09, a partir del bloque de construcción A-4.19b. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,69$ min. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 226,23$.

A-4.20: ácido 1-(2,4,6-Trifluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

A-4.20a: éster etílico de ácido 1-(2,4,6-Trifluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.08a, a partir de 2-diazo-3-oxopropanoato de etilo y 2,4,6-trifluoroanilina. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,84$ min. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 272,29$.

- 10 A-4.20: ácido 1-(2,4,6-Trifluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A-4.08, a partir del bloque de construcción A-4.20a. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,65$ min. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 244,24$.

A-4.21: ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-isotiazol-3-carboxílico

A-4.21a: 5-(2,4-Difluorofenil)-3-metilisotiazol

- 15 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (892 mg, 0,77 mmol) se añade a una solución desgasificada de 5-bromo-3-metil-isotiazol (1446 mg, 7,72 mmol), ácido 2,4-difluorofenilborónico (1462 mg, 9,26 mmol) y K_3PO_4 (8355 mg, 748 mmol) en dioxano (64 mL) y agua (10 mL). La solución resultante se agita durante 24 h a 90 °C bajo argón. La mezcla resultante se diluye con DCM (100 mL) y se lava con H_2O (100 mL). La capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con DCM (2 X 100 mL).
20 Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se filtran. La mezcla resultante se concentra al vacío. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando n-heptano a n-heptano/ EtOAc 85:15 como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un polvo blanco. LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,01$ min. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 212,19$.

A-4.21b: 3-Bromometil-5-(2,4-difluoro-fenil)-isotiazol

- 25 A mezcla de 5-(2,4-difluorofenil)-3-metilisotiazol (1042 mg, 4,93 mmol), *N*-bromosuccinimida (966 mg, 5,43 mmol) y peróxido de benzoílo (119 mg, 0,49 mmol) en trifluorotolueno (40 mL) se calienta a reflujo durante 30 h. Más NBS (500 mg, 2,8 mmol), peróxido de benzoílo (80 mg, 0,33 mmol) se añaden y la mezcla luego se calienta a reflujo durante 2 h. Se diluye con DCM (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con DCM (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se concentran y se purifican por
30 cromatografía flash en gel de sílice usando DCM/n-heptano 1:1 como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un aceite pegajoso. LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,06$ min. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 292,09$.

A-4.21c: éster etílico de ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-isotiazol-3-carboxílico

- A suspensión de 3-bromometil-5-(2,4-difluoro-fenil)-isotiazol (1150 mg, 3,96 mmol) en agua (10 mL) a reflujo se trata con pequeñas porciones de permanganato de potasio (860 mg, 5,39 mmol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción
35 se agita durante 5 h. Durante este tiempo, la coloración púrpura se vuelve en un líquido incoloro con una suspensión negra, que se filtra a través de un Whatmann GF/A y se evapora. El producto crudo se diluye con DCM (25 mL) y HCl 1 N sat. (25 mL). La fase acuosa se extrae tres veces con DCM (3 X 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran al vacío. El producto crudo contiene principalmente material de partida. El residuo negro se diluye en etanol (200 mL) y se añade HCl 4 N en dioxano (25 mL). La mezcla de reacción se
40 calienta a reflujo durante la noche. La suspensión negra se vuelve una solución clara y se forma el correspondiente éster. La solución se concentra al vacío. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando n-heptano a n-heptano/ EtOAc 95:5 como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un polvo blanco. LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,06$ min. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 270,17$.

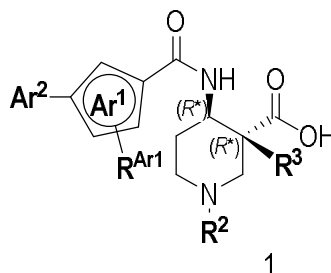
A-4.21: ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-isotiazol-3-carboxílico

- 45 Una solución de éster etílico de ácido 5-(2,4-difluoro-fenil)-isotiazol-3-carboxílico (216 mg, 0,8 mmol) en EtOH/NaOH acuoso 1 N (4 mL) se agita durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con EtOAc (10 mL). La fase acuosa se hace ácida con HCl 1 N (5 mL) y luego se extrae cinco veces con DCM (5 X 10 mL). Los extractos combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un polvo blanco. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,84$ min. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 241,83$.

- 50 Procedimiento general A para la síntesis de compuestos de la fórmula (I)

Bloques de construcción:

Preparación de bloques de construcción de la estructura 1.



BB 1.01: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-{[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico

5 1.01a: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-ter-Butoxicarbonilamino-1-ciclohexil-piperidin-3-carboxílico

A una solución de éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-ter-butoxicarbonilamino-piperidin-3-carboxílico (3,0 g, 11,3 mmol) en DCM (56,4 mL) a temperatura ambiente se añade ciclohexanona (1,42 mL, 13,5 mmol) seguido por ácido acético (0,966 mL, 16,9 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (3,39 g, 15,2 mmol). Después de agitar durante 5 h, se añaden más ciclohexanona (0,23 mL, 2,3 mmol), ácido acético (0,17 mL, 2,8 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (590 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con DCM (200 mL) y se trata con NaHCO₃ ac. sat. (250 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El compuesto crudo del título se usa en la siguiente etapa sin ulterior purificación; LC-MS procedimiento D t_R = 1,09 min; [M+H]⁺ = 341,19.

1.01b: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Amino-1-ciclohexil-piperidin-3-carboxílico

15 El éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-ter-Butoxicarbonilamino-1-ciclohexil-piperidin-3-carboxílico 1.01a (3,85 g, 11,3 mmol) se disuelve en MeOH (56,5 mL). Una solución 4 M de HCl en dioxano (56,5 mL, 226 mmol) se añade y la reacción se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra, se disuelve en DCM (250 mL) y se trata con NaHCO₃ ac. sat. (200 mL). La capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con DCM (150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. El compuesto crudo del título se obtiene en forma de un aceite amarillo; LC-MS procedimiento D t_R = 0,79 min; [M+H]⁺ = 241,20.

1.01c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-{[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico

25 A una solución de éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-amino-1-ciclohexil-piperidin-3-carboxílico 1.01b (2,64 g, 10,4 mmol) en DMF (56,7 mL) a temperatura ambiente se añade ácido 5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxílico (2,42 g, 10,4 mmol). DIPEA (5,83 mL, 33,4 mmol) luego se añade seguido por HATU (4,16 g, 10,9 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche (17 h). La mezcla de reacción se concentra, se disuelve en DCM (300 mL) y se trata con NaHCO₃ ac. sat. (225 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El residuo crudo se purifica por LC-MS prep. en condiciones básicas (procedimiento E). El compuesto del título se obtiene en forma de polvo blanco; LC-MS procedimiento D t_R = 1,15 min; [M+H]⁺ = 448,19.

30 1.01: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-{[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico

35 El éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-{[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico 1.01c (2,24 g, 5 mmol) se disuelve en THF (30,6 mL) a temperatura ambiente. Solución acuosa 1 M de NaOH (15 mL, 15 mmol) luego se añade y la mezcla se agita durante 6,5 h. La mezcla de reacción se acidifica a aproximadamente pH = 3 con una solución 2 M de HCl (7,75 mL) y se evapora. La suspensión resultante se filtra, se lava dos veces con agua (2 x 4 mL) y se seca bajo HV. El compuesto del título se obtiene en forma de un polvo blanco; LC-MS procedimiento D t_R = 0,61 min; [M+H]⁺ = 433,89.

Preparación de bloques de construcción de la estructura 1 usados como intermediarios en la preparación de ejemplos 1.001 a 1.199

Los siguientes intermediarios se preparan por analogía a **BB 1.01**:

40 **BB 1.02: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico:**

1.02c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.01b y bloque de construcción A-4.08; LC-MS procedimiento D: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 448,15$.

1.02: ácido $rac-(3R^*,4R^*)$ -1-Ciclohexil-4- $\{[1-(2,4$ -difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico:

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.02c; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,54$ min; $[M+H]^+ = 433,88$.

BB 1.03: ácido $rac-(3R^*,4R^*)$ -1-Ciclopentil-4- $\{[1-(2,4$ -difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico:

1.03a: éster metílico del ácido $rac-(3R^*,4R^*)$ -4-ter-Butoxicarbonilamino-1-ciclopentil-piperidin-3-carboxílico

- 10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01a, a partir de éster metílico del ácido $rac-(3R^*,4R^*)$ -4-ter-butoxicarbonilamino-piperidin-3-carboxílico y ciclopentanona; LC-MS procedimiento D: $t_R = 1,0$ min; $[M+H]^+ = 327,18$.

1.03b: éster metílico del ácido $rac-(3R^*,4R^*)$ -4-Amino-1-ciclopentil-piperidin-3-carboxílico

- 15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01b, a partir del bloque de construcción 1.03a; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+ = 227,18$.

1.03c: éster metílico del ácido $rac-(3R^*,4R^*)$ -1-Ciclopentil-4- $\{[1-(2,4$ -difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.03b y bloque de construcción A-4.08; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 433,9$.

- 20 1.03: ácido $rac-(3R^*,4R^*)$ -1-Ciclopentil-4- $\{[1-(2,4$ -difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.03c; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,49$ min; $[M+H]^+ = 420,07$.

- 25 **BB 1.04: ácido $rac-(3R^*,4R^*)$ -1-Ciclopropilmetil-4- $\{[1-(2,4$ -difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico:**

1.04a: éster metílico del ácido $rac-(3R^*,4R^*)$ -4-ter-Butoxicarbonilamino-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01a, a partir de éster metílico del ácido $rac-(3R^*,4R^*)$ -4-ter-Butoxicarbonilamino-piperidin-3-carboxílico y ciclopropancarbaldéido; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 313,18$.

- 30 1.04b: éster metílico del ácido $rac-(3R^*,4R^*)$ -4-Amino-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01b, a partir del bloque de construcción 1.04a; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+ = 213,21$.

1.04c: éster metílico del ácido $rac-(3R^*,4R^*)$ -1-ciclopropilmetil-4- $\{[1-(2,4$ -difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico:

- 35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.04b y bloque de construcción A-4.08; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 420,1$.

1.04: ácido $rac-(3R^*,4R^*)$ -1-ciclopropilmetil-4- $\{[1-(2,4$ -difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico:

- 40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.04c; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,48$ min; $[M+H]^+ = 406,09$.

BB 1.05: ácido $rac-(3R^*,4R^*)$ -4- $\{[1-(2,4$ -Difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino}-1-(2-metil-ciclopentil)-piperidin-3-carboxílico:

1.05a: éster metílico del ácido $rac-(3R^*,4R^*)$ -4-ter-Butoxicarbonilamino-1-(2-metil-ciclopentil)-piperidin-3-carboxílico

- 45 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01a, a partir de éster metílico del ácido $rac-(3R^*,4R^*)$ -4-ter-Butoxicarbonilamino-piperidin-3-carboxílico y 2-metil-ciclopentanona; LC-MS procedimiento D: $t_R = 1,16$ min; $[M+H]^+ = 341,2$.

1.05b: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Amino-1-(2-metil-ciclopentil)-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01b, a partir del bloque de construcción 1.05a; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 241,19$.

5 1.05c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-(2-Metil-ciclopentil)-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.05b y bloque de construcción A-4.08; LC-MS procedimiento D: $t_R = 1,08$ min; $[M+H]^+ = 448,15$.

10 1.05: ácido rac-(3R*,4R*)-1-(2-Metil-ciclopentil)-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.05c; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,53$ min; $[M+H]^+ = 433,82$.

BB 1.06: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

15 1.06c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.03b y bloque de construcción A-4.01; LC-MS procedimiento D: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 452,13$.

20 1.06: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.06c; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,55$ min; $[M+H]^+ = 438,1$.

BB 1.07: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

25 1.07c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.04b y bloque de construcción A-4.01; LC-MS procedimiento D: $t_R = 1,0$ min; $[M+H]^+ = 438,11$.

30 1.07: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.07c; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,53$ min; $[M+H]^+ = 424,09$.

BB 1.08: ácido rac-(3R*,4R*)-1-(2-Metil-ciclopentil)-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

35 1.08c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-(2-Metil-ciclopentil)-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.05b y bloque de construcción A-4.01; LC-MS procedimiento D: $t_R = 1,09$ min; $[M+H]^+ = 448,14$.

40 1.08: ácido rac-(3R*,4R*)-1-(2-Metil-ciclopentil)-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.08c; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,53$ min; $[M+H]^+ = 433,82$.

BB 1.09: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

45 1.09c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.01b y bloque de construcción A-4.10; LC-MS procedimiento D: $t_R = 1,11$ min; $[M+H]^+ = 448,14$.

1.09: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.09c; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,58$ min; $[M+H]^+ = 433,88$.

BB 1.10: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

1.10c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.03b y bloque de construcción A-4.10; LC-MS procedimiento D: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 433,88$.

1.10: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.10c; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,54$ min; $[M+H]^+ = 420,12$.

BB 1.11: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

1.11c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.01b y bloque de construcción A-4.01; LC-MS procedimiento D: $t_R = 1,14$ min; $[M+H]^+ = 465,9$.

1.11: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.11c; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+ = 452,1$.

BB 1.12: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

1.12c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.04b y bloque de construcción A-4.10; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 420,11$.

1.12: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.12c; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+ = 406,07$.

BB 1.13: ácido rac-(3R*,4R*)-1-(2-Metil-ciclopentil)-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

1.13c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-(2-Metil-ciclopentil)-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.05b y bloque de construcción A-4.10; LC-MS procedimiento D: $t_R = 1,15$ min; $[M+H]^+ = 448,14$.

1.13: ácido rac-(3R*,4R*)-1-(2-Metil-ciclopentil)-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.13c; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+ = 433,87$.

BB 1.14: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

1.14c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.01b y bloque de construcción A-4.09; LC-MS procedimiento D: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+ = 449,03$.

1.14: ácido $\text{rac-(3R}^*,4\text{R}^*)$ -1-Ciclohexil-4- $\{[5-(2,4\text{-difluoro-fenil})]$ -1,2,4 $\}$ oxadiazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico:

5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.14c; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,55$ min; $[M+H]^+ = 435,1$.

BB 1.15: ácido $\text{rac-(3R}^*,4\text{R}^*)$ -1-Ciclopropilmetil-4- $\{[5-(2,4\text{-difluoro-fenil})]$ -1,2,4 $\}$ oxadiazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico

10 **1.15c:** éster metílico del ácido $\text{rac-(3R}^*,4\text{R}^*)$ -1-Ciclopropilmetil-4- $\{[5-(2,4\text{-difluoro-fenil})]$ -1,2,4 $\}$ oxadiazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.04b y bloque de construcción A-4.09; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 421,1$.

1.15: ácido $\text{rac-(3R}^*,4\text{R}^*)$ -1-Ciclopropilmetil-4- $\{[5-(2,4\text{-difluoro-fenil})]$ -1,2,4 $\}$ oxadiazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico:

15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.15c; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,49$ min; $[M+H]^+ = 407,05$.

BB 1.16: ácido $\text{rac-(3R}^*,4\text{R}^*)$ -1-Ciclopentil-4- $\{[5-(2,4\text{-difluoro-fenil})]$ -1,2,4 $\}$ oxadiazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico

20 **1.16c:** éster metílico del ácido $\text{rac-(3R}^*,4\text{R}^*)$ -1-Ciclopentil-4- $\{[5-(2,4\text{-difluoro-fenil})]$ -1,2,4 $\}$ oxadiazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.03b y bloque de construcción A-4.09; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 435,1$.

1.16: ácido $\text{rac-(3R}^*,4\text{R}^*)$ -1-Ciclopentil-4- $\{[5-(2,4\text{-difluoro-fenil})]$ -1,2,4 $\}$ oxadiazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico:

25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.16c; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,51$ min; $[M+H]^+ = 421,1$.

BB 1.17: ácido $\text{rac-(3R}^*,4\text{R}^*)$ -1-(2-Metil-ciclopentil)-4- $\{[5-(2,4\text{-difluoro-fenil})]$ -1,2,4 $\}$ oxadiazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico

30 **1.17c:** éster metílico del ácido $\text{rac-(3R}^*,4\text{R}^*)$ -1-(2-Metil-ciclopentil)-4- $\{[5-(2,4\text{-difluoro-fenil})]$ -1,2,4 $\}$ oxadiazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.05b y bloque de construcción A-4.09; LC-MS procedimiento D: $t_R = 1,12$ min; $[M+H]^+ = 449,02$.

1.17: ácido $\text{rac-(3R}^*,4\text{R}^*)$ -1-(2-Metil-ciclopentil)-4- $\{[5-(2,4\text{-difluoro-fenil})]$ -1,2,4 $\}$ oxadiazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico:

35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.17c; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,56$ min; $[M+H]^+ = 435,1$.

BB 1.18: éster metílico del ácido $\text{rac-(3R}^*,4\text{R}^*)$ -1-Ciclohexil-4- $\{[5-(2,4\text{-difluoro-fenil})]$ -1,3,4 $\}$ oxadiazol-2-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico

40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.01b y bloque de construcción A-4.07; LC-MS procedimiento D: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 449,08$.

BB 1.19: ácido $\text{rac-(3R}^*,4\text{R}^*)$ -1-Ciclopropilmetil-4- $\{[5-(2,4\text{-dicloro-fenil})]$ -isoxazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico

1.19c: éster metílico del ácido $\text{rac-(3R}^*,4\text{R}^*)$ -1-Ciclopropilmetil-4- $\{[5-(2,4\text{-dicloro-fenil})]$ -isoxazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico:

45 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.04b y 5-(2,4-diclorofenil)-1,2-oxazol-3-carboxílico; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+ = 451,98$.

1.19: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-dicloro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.19c; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+ = 438,11$.

5 **BB 1.20: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico**

1.20c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.04b y bloque de construcción A-4.13; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+ = 452,11$.

1.20: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.20c; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+ = 438,22$.

15 **BB 1.21: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,6-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico**

1.21c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,6-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.04b y bloque de construcción A-4.14; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+ = 420,11$.

1.21: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,6-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.21c; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+ = 406,22$.

25 **BB 1.22: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico**

1.22c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.04b y bloque de construcción A-4.15; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+ = 452,07$.

1.22: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.22c; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+ = 438,25$.

35 **BB 1.23: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(3-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico**

1.23c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(3-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.04b y bloque de construcción A-4.16; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+ = 452,09$.

1.23: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(3-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.23c; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+ = 438,25$.

45 **BB 1.24: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,3,4-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico**

1.24c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,3,4-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.04b y bloque de construcción A-4.17; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,72 min; $[M+H]^+$ = 438,16.

5 1.24: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,3,4-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.24c; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,66 min; $[M+H]^+$ = 424,15.

10 **BB 1.25: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico**

1.25c: éster metílico del ácido rac-(R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.04b y 5-(2-fluoro-4-metoxifenil)isoxazol-3-carboxílico; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,69 min; $[M+H]^+$ = 432,29.

15 1.25: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.25c; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,67 min; $[M+H]^+$ = 418,07.

20 **BB 1.26: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico**

1.26c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01c, a partir del bloque de construcción 1.04b y and bloque de construcción A-4.18; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,59 min; $[M+H]^+$ = 403,16.

25 1.26: ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 1.01, a partir del bloque de construcción 1.26c; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,54 min; $[M+H]^+$ = 389,22.

Procedimientos generales para la preparación de los Ejemplos 1.001 a 1.199:

30 Procedimiento A:

A una solución del respectivo ácido carboxílico (BB 1.01 a BB 1.26) (0,1 mmol) en 1 mL DMF se añade la respectiva amina (asequible en comercios) (0,12 a 0,15 mmol). DIPEA (0,3 mmol; 0,6 mmol si la amina es una sal de clorhidrato) luego se añade seguido por HATU (0,105 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. El producto crudo mezcla se purifica directamente por LC-MS prep. con el procedimiento E.

35 Procedimiento B:

A una solución del respectivo ácido carboxílico (BB 1.01 a BB 1.26) (0,05 mmol) en piridina (1 mL) a temperatura ambiente se añade la respectiva amina asequible en comercios ((0,1 mmol). POCl₃ (0,1 mmol) luego se añade y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Agua (50 µL) se añade y la solución resultante se evapora. El residuo crudo se purifica por LC-MS prep. con el procedimiento E.

40 Procedimiento C:

A una solución del respectivo ácido carboxílico (BB 1.01 a BB 1.26) (0,07 mmol) y una amina asequible en comercios (0,067 mmol) en 2 mL de DCM, se añade TEA (0,29 mmol) y T3P 50% en DCM (0,08 mL, 0,135 mmol). La mezcla se agita durante 24 h a temperatura ambiente y luego la mezcla de reacción se lava con NaHCO₃ ac. sat. y agua. El solvente orgánico se evapora y el residuo se purifica por HPLC prep usando el procedimiento E.

45

Ejemplo 1.001: (1-metil-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

A una solución de ácido rac-(3R*,4R*)-1-ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (43,3 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 mL) se añade diclorhidrato de 2-(2-piridil)-2-propilamina (41,8 mg, 0,2 mmol). DIPEA (0,055 mL, 0,32 mmol) luego se añade seguido por HATU (39,9 mg, 0,105 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. El producto crudo mezcla se purifica directamente por LC-MS prep. con el procedimiento E. LC-MS procedimiento D: t_R = 1,07 min; $[M+H]^+$ = 552,15.

Los compuestos de los Ejemplos 1.001a a 1.199 enumerados en la Tabla 1 de abajo se preparan por aplicación de uno de los procedimientos generales mencionados abajo A, B o C a los bloques de construcción BB-1.01 - BB-1.26 acoplados con aminas asequibles en comercios de la estructura 2.

Los compuestos enantioméricamente puros se obtienen usando uno de los procedimientos de cromatografía preparativa quiral antes mencionados.

Tabla 1: Ejemplos de referencia 1.001-1.199

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t_R (min)	Masa hallada $[M+H]^+$
1,001	(1-metil-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,65	552
1,001a	(1-metil-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,66	552,3
1,001b	(1-metil-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,66	552,2
1,002	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,64	551
1,002a	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,64	551,2
1,002b	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,64	551
1,003	ciclopentilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,71	501,1
1,004	[(3R*,4R*)-1-ciclohexil-3-(pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido rac-5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico	0,67	487,4
1,005	(2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	491,3
1,006	(2-metoxi-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,61	491,1
1,007	isobutil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,71	489,4
1,008	isopropilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,66	475,3
1,009	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,63	461,1
1,010	metilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,58	447,3

(continuación)

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
1,011	(2-fluoro-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,61	479,3
1,012	etilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,62	461,3
1,013	ciclopropil-metil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,68	487,3
1,014	carbamoilmetil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,54	490,1
1,015	(2-hidroxi-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,56	477,3
1,016	[(3R*,4R*)-1-ciclohexil-3-(morfolino-4-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido rac-5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico	0,63	503,1
1,017	isopropil-metil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,72	489,1
1,018	(2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,42	518,2
1,019	(2-etoxi-etil)-metil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,71	519,3
1,020	(5-metil-tiazol-2-ilmetil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,66	544,1
1,021	(2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,67	505,1
1,022	(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,65	528,3
1,023	(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,4	504,2
1,024	etil-metil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,67	475,3
1,025	(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,58	524,1
1,026	(2,2-difluoro-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,64	497,3
1,027	(3-metoxi-propil)-metil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	519,3
1,028	[(3R*,4R*)-1-ciclohexil-3-((3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,58	503,3
1,029	(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,63	528,3
1,030	[(3R*,4R*)-3-(azetidin-1-carbonil)-1-ciclohexil-piperidin-4-il]-amida del ácido rac-5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico	0,62	473,3
1,031	(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,65	544,3
1,032	(pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,58	525,3
1,033	(4-metil-tiazol-5-ilmetil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,61	544,1
1,034	rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (pirimidin-4-ilmetil)-amida	0,57	525,1
1,035	(oxazol-5-ilmetil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,58	514,3
1,036	[(3R*,4R*)-1-ciclohexil-3-(3-fluoro-azetidin-1-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido rac-5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico	0,63	491,3
1,037	(pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,58	525,3
1,038	(2-trifluorometoxi-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,71	545,3

(continuación)

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
1,039	metil-oxetan-3-ilmetil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,62	517,1
1,040	((1RS)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,62	539
1,041	[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil]-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,61	544
1,042	(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,61	527,2
1,043	(1H-imidazol-4-ilmetil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,39	513,1
1,044	((2RS)-tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,64	517,1
1,045	(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,63	541,2
1,046a	((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o ((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (primer enantiómero eluido)	0,78	567,3
1,047	(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,66	543,3
1,048	(piridin-3-ilmetil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,5	524,1
1,049	metil-fenetil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,82	551
1,050	(piridin-4-ilmetil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,46	524,1
1,051	(tiazol-2-ilmetil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,63	530,3
1,052	[(3R*,4R*)-1-ciclohexil-3-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido rac-5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico	0,67	509,3
1,053	((3RS)-tetrahydro-furan-3-ilmetil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,61	517,4
1,054	(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,61	541,2
1,055	rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico [2-(2-hidroxietoxi)-etil]-isopropil-amida	0,46	563,2
1,056	(2-o-tolil-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,8	551,2
1,057	[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,78	567,4
1,058	[2-(2-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,81	571

(continuación)

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
1,059	[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,77	555,1
1,060	((2RS)-2-fenil-propil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,8	551,4
1,061	((1R*,2S*)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico y ((1S*,2R*)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,79	549,4
1,062	(2-p-tolil-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,82	551
1,063	((1RS)-1-(pirimidin-4-il)-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,59	539
1,064	fenilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,74	509,3
1,065	(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,77	544,1
1,066	(2-m-tolil-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,81	551,2
1,067	piridin-3-ilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,57	510,1
1,068	(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,66	544,1
1,069	((1RS)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,73	592,3
1,070	[(3R*,4R*)-1-ciclohexil-3-((3RS)-3-fenil-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-4-il]-amida 5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico del ácido (mezcla de isómeros)	0,81	563
1,071	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,63	550,2
1,072	((R)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,69	553
1,073	((S)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,69	553,3
1,074	(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,52	538,3
1,075	metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,57	552,2
1,076	((1RS)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,58	491,1
1,077	((1RS)-2,2-difluoro-1-metil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,67	511,3
1,078	((1RS)-1-ciclobutil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,77	515,4
1,079	(2-fluoro-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	507
1,080	(3,3,3-trifluoro-1,1-dimetil-propil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,78	557,3

(continuación)

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
1,081	(2-metansulfonil-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,63	567,1
1,082	((1RS)-2-fluoro-1-metil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,64	493,3
1,083	((1RS)-2-etoxi-1-metil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,69	519,4
1,084	((3RS)-3-metil-tetrahydro-furan-3-il)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,64	517,2
1,085	[(1RS)-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,62	543
1,086	[(1RS)-1-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,74	574
1,087	(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,73	537,3
1,088	(2-hidroxil-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,63	505,2
1,089	[(3R*,4R*)-1-ciclohexil-3-((3RS)-3-piridin-2-il-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,64	564
1,090	((R)-1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,61	539,4
1,091	((R)-1-ciclobutil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,77	515,4
1,092	[(R)-1-(3-fluoro-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,72	556,4
1,093	((R)-1,2,2-trimetil-propil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,79	517,4
1,094	[(R)-1-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-etil]-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,66	557
1,095	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,55	461,3
1,095a	dimetilamida del ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o dimetilamida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (primer enantiómero eluido)	0,55	461,3
1,096	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,5	447,2
1,097	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	1	433,3
1,098	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-4-[[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-Metil-ciclopentil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,55	461,3
1,099	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,59	465,3
1,100	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,58	451,3

(continuación)

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
1,101	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-1-((1RS,2RS)-2-Metil-ciclopentil)-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,63	479,3
1,102	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,62	461
1,103	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,57	447
1,104	[(3R*,4R*)-3-(azetidin-1-carbonil)-1-ciclohexil-piperidin-4-il]-amida del ácido rac-1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	0,54	473,3
1,105	[(3R*,4R*)-3-(azetidin-1-carbonil)-1-ciclohexil-piperidin-4-il]-amida del ácido rac-5-(2,4,6-Trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico	0,62	491
1,106	[(3R*,4R*)-3-(azetidin-1-carbonil)-1-ciclopentil-piperidin-4-il]-amida del ácido rac-5-(2,4,6-Trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico	0,58	477,1
1,107	[(3R*,4R*)-3-(azetidin-1-carbonil)-1-ciclopropilmetil-piperidin-4-il]-amida del ácido rac-5-(2,4,6-Trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico	0,57	463,3
1,108	[(3R*,4R*)-3-(azetidin-1-carbonil)-1-((1RS,2RS)-2-metil-ciclopentil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-(2,4,6-Trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,62	491,3
1,109	(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	505
1,110	(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	1,1	491,3
1,111	(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,71	537,3
1,111a	(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,71	537,3
1,111b	(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,71	537,2
1,112	(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,68	523
1,113	(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,67	509
1,113a	(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,67	509,1
1,113b	(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,67	509,3
1,114	(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amida (3R*,4R*)-1-((1RS,2RS)-2-Metil-ciclopentil)-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico del ácido (mezcla de isómeros)	0,7	537
1,115	(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,69	519
1,116	(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,67	505,3
1,117	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,54	538,2

(continuación)

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
1,117a	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o ((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (segundo enantiómero eluido)	0,54	538,1
1,118	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,5	524,2
1,118a	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o ((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopentil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (segundo enantiómero eluido)	0,51	524,1
1,119	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,49	510,1
1,120	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-4-[[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-Metil-ciclopentil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,53	538,2
1,121	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,63	556,1
1,121a	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,61	556,1
1,121b	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,63	556,1
1,122	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,6	542,3
1,122a	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,58	542,1
1,122b	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,6	542,1
1,123	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,57	528,1
1,123a	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o ((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (segundo enantiómero eluido)	0,58	528
1,124	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-((1RS,2RS)-2-Metil-ciclopentil)-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,62	556,1
1,125	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,61	538,2
1,125a	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o ((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (segundo enantiómero eluido)	0,62	538,2

(continuación)

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
1,126	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,58	524,1
1,127	((R)-1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	1	539,1
1,128	((R)-1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	1	525,1
1,129	((R)-1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,6	557,2
1,129a	((R)-1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,6	557,4
1,129b	((R)-1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,63	557,2
1,130	((R)-1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,59	543,3
1,131	((R)-1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,59	529
1,132	((R)-1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-((1RS,2RS)-2-Metil-ciclopentil)-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,62	557,3
1,133	((R)-1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,59	539,3
1,134	((R)-1-ciclobutil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,69	515,4
1,135	((R)-1-ciclobutil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,66	501,4
1,136	((R)-1-ciclobutil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,64	487,3
1,137	((R)-1-ciclobutil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-4-[[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-Metil-ciclopentil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,68	515,4
1,138	((R)-1-ciclobutil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,74	519,3
1,138a	((R)-1-ciclobutil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,73	519,2
1,138b	((R)-1-ciclobutil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,74	519,1
1,139	(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico ((R)-1-ciclobutil-etil)-amida del ácido (mezcla de isómeros)	0,72	505,3
1,139a	((R)-1-ciclobutil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,71	505,1

(continuación)

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
1,139b	((R)-1-ciclobutil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,73	505,3
1,140	((R)-1-ciclobutil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,75	515,4
1,141	((R)-1-ciclobutil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,73	501,3
1,142	[1-(5-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,64	568,2
1,143	[1-(5-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,72	586,1
1,144	[1-(5-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,68	558,3
1,145	((1R*,2S*)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico y ((1S*,2R*)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,72	549,4
1,146	((1S*,2R*)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico y ((1R*,2S*)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,69	535,3
1,147	((1S*,2R*)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico y ((1R*,2S*)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,77	549,4
1,148	((1S*,2R*)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico y ((1R*,2S*)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,75	535,3
1,149	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,56	433,2
1,150	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-4-[[3-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-Metil-ciclopentil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,61	461,3
1,151	(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,65	491,3
1,152	(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,65	520,2
1,153	(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,61	492,3
1,154	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,57	510

(continuación)

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
1,154a	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o ((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (segundo enantiómero eluido)	0,58	510
1,155	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-4-[[3-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-metil-ciclopentil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,61	538,2
1,156	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,56	539,2
1,156a	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o ((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (segundo enantiómero eluido)	0,57	539,2
1,157	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,53	525,1
1,158	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,52	511,1
1,159	((R)-1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,55	510,9
1,160	((R)-1-pirazin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,56	540,4
1,161	((R)-1-ciclobutil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,71	487,3
1,162	((R)-1-ciclobutil-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-4-[[3-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-Metil-ciclopentil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,74	515,4
1,163	[1-(5-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,66	540,3
1,164	((1S*,2R*)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico y ((1R*,2S*)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,73	521,3
1,165	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,55	550,2
1,165a	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,54	550,2
1,165b	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,55	550,1
1,166	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,51	536,1
1,167	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,5	522

(continuación)

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
1,168	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-4-[[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-Metil-ciclopentil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,54	550,2
1,169	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,65	568,3
1,170	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	554,1
1,170a	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o (1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (primer enantiómero eluido)	0,6	554,1
1,171	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,59	540,1
1,171a	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,58	540,1
1,171b	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,59	540,1
1,172	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-((1RS,2RS)-2-Metil-ciclopentil)-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,62	568,1
1,173	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,59	536,3
1,174	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,57	522,1
1,175	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-4-[[3-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-Metil-ciclopentil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,61	550,2
1,176	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,62	555,3
1,176a	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida el ácido (3R,4R)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (segundo enantiómero eluido)	0,61	555,1
1,177	rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida	0,63	541,1
1,178	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,61	523,1
1,179	(1-pirazin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,61	523
1,180	(1-piridazin-3-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,56	523
1,181	(1-pirazin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,62	537,1
1,182	(1-piridazin-3-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,57	537,1
1,183	(ciano-dimetil-metil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,65	500,3

(continuación)

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
1,184	[1-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,71	565,4
1,185	[1-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	551,4
1,186	dimetilamida del ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,63	461,3
1,187a	((S)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,63	538,4
1,187b	((S)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,63	538,3
1,187c	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,63	538,3
1,187d	((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,62	538,2
1,188a	[(R)-1-(6-metil-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,6	552,2
1,188b	[(R)-1-(6-metil-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,59	552,2
1,188c	[(S)-1-(6-metil-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,6	552,2
1,188.d	[(S)-1-(6-metil-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,59	552,2
1,189	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-dicloro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,70	555
1,189a	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-dicloro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-dicloro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (primer enantiómero eluido)	0,70	555,3
1,190	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	555,2
1,191	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,6-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	523,4
1,192	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,70	555,4
1,192a	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,70	555,4
1,192b	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,70	555,4
1,193	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(3-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,70	555

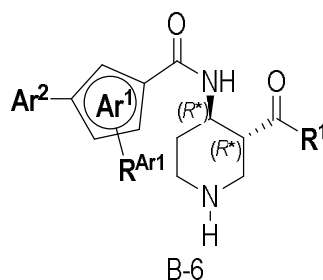
(continuación)

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
1,193a	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(3-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o (3S,4S)-1-ciclopropilmetil-4-[[5-(3-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (segundo enantiómero eluido)	0,70	555,2
1,194a	(3R,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,3,4-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida o (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida (3S,4S)-1-ciclopropilmetil-4-[[5-(2,3,4-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (primer enantiómero eluido)	0,60	541
1,195	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,60	535,1
1,196	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,50	506
1,197	(1-piridin-2-il-ciclobutil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	536,2
1,198	[1-(2-metoxi-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,8	551,2
1,199	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	523,2

Procedimiento general B para la síntesis de compuestos de la fórmula (I)

Bloques de construcción:

5 Preparación de bloques de construcción de la estructura B-6



BB 2.01: dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

10 2.01a: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Bencil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

A una solución de éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-amino-1-bencil-piperidin-3-carboxílico (10,00 g, 33,4 mmol) en DMF (200 mL) se añade ácido 5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxílico (7,74 g, 33,4 mmol). DIPEA (24,5 mL, 140 mmol) luego se añade seguido por HATU (13,32 g, 35 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra, se diluye con DCM (750 mL) y se trata con NaHCO₃ ac. sat. (600 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El residuo crudo se purifica por LC-MS prep. en condiciones básicas para dar el compuesto del título; LC-MS procedimiento D t_R = 1,14 min; [M+H]⁺ = 456,18.

15 2.01b: 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

A una solución de éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-bencil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico 2.01a (11,33 g, 24,9 mmol) en acetato de etilo (250 mL) bajo argón se añade paladio húmedo al 10% sobre carbón activado (2,647, 2,49 mmol) y di-ter-butil-dicarbonato (6,03 g, 27,4 mmol). Después de desgasificar el recipiente de reacción, la mezcla se hidrogena durante 5 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtra, se lava con EtOAc y el solvente se evapora. El residuo crudo se purifica por LC-MS prep. con condiciones básicas para dar el compuesto del título; LC-MS procedimiento D t_R = 1,11 min; $[M+H]^+$ = 465,90.

2.01c: éster 1-ter-butílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico 2.01b (8,71 g, 18,7 mmol) se disuelve en THF (114 mL). Solución acuosa 1 M de NaOH (56,1 mL, 56,1 mmol) luego se añade y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidifica a aproximadamente pH = 3 con solución acuosa 2 M de HCl (30 mL) y se concentra. La suspensión resultante se filtra, se lava dos veces con agua (2 x 14 mL) y se seca bajo HV. El compuesto del título se obtiene en forma de un polvo blanco; LC-MS procedimiento D t_R = 0,66 min; $[M+H]^+$ = 452,17.

2.01d: éster ter-butílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-dimetilcarbamoil-piperidin-1-carboxílico

A una solución de éster 1-ter-butílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico 2.01c (5 g, 11 mmol) en DMF (58 mL) a temperatura ambiente se añade una solución 2 M de dimetilamina en THF (22 mL, 44 mmol). DIPEA (6,15 mL, 35,2 mmol) luego se añade seguido por HATU (4,4 g, 11,6 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Las sustancias volátiles se evaporan y la mezcla cruda se purifica por LC-MS prep. con condiciones básicas para dar el compuesto del título; LC-MS procedimiento D t_R = 1,01 min; $[M+H]^+$ = 479,23.

2.01: dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

Éster ter-butílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-dimetilcarbamoil-piperidin-1-carboxílico 2.01d (4,53 g, 9,47 mmol) se disuelve en MeOH (47,3 mL) a temperatura ambiente. Una solución 4 M de HCl en dioxano (47,3 mL, 189 mmol) se añade y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Los solventes se evaporan para dar el compuesto del título; LC-MS procedimiento D t_R = 0,75 min; $[M+H]^+$ = 379,11.

Preparación de bloques de construcción de la fórmula general (B-6) usados como intermediarios en la preparación de ejemplos 2.001 a 2.108

Los siguientes intermediarios se preparan por analogía a BB 2.01:

BB 2.02: metil-fenetil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

2.02b: éster ter-butílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-(metil-fenetil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01d, a partir del bloque de construcción 2.01c y N-metil-2-feniletilamina; LC-MS procedimiento D: t_R = 1,17 min; $[M+H]^+$ = 569,14.

2.02: metil-fenetil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01, a partir del bloque de construcción 2.02b; LC-MS procedimiento D: t_R = 0,92 min; $[M+H]^+$ = 469,18.

BB 2.03: (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

2.03b: éster ter-butílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico:

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01d, a partir del bloque de construcción 2.01c y 1-(2-piridil)etilamina; LC-MS procedimiento D: t_R = 1,01 min; $[M+H]^+$ = 556,13.

2.03: (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato :

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01, a partir del bloque de construcción 2.03b; LC-MS procedimiento D: t_R = 0,77 min; $[M+H]^+$ = 456,09.

BB 2.04: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

2.04a: 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

- 5 El compuesto del título se prepara por HPLC preparativa quiral de 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico usando una columna ChiralPak IC, 5 µm, 20x250 mm; con una mezcla de A (25% de Hept) y B (75% de EtOH, 0,1% de DEA) como eluyente y un flujo de 34 mL/min. HPLC quiral: $t_R = 7,3$ min.

10 2.04b: éster 1-ter-butílico del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01c, a partir del bloque de construcción 2.04a; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 452,04$.

2.04c: éster ter-butílico del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico

- 15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01d, a partir de 2.04b y clorhidrato de 1-(pirimidin-2-il)ciclopropan-1-amina; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 569,19$.

2.04: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato:

- 20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01 descrito con anterioridad, a partir del bloque de construcción 2.04c; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+ = 469,23$.

BB 2.05: dimetilamida del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

2.05a: 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

- 25 El compuesto del título se prepara por HPLC preparativa quiral de 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico usando una columna ChiralPak IC, 5 µm, 20x250 mm; con una mezcla de A (25% de Hept) y B (75% de EtOH, 0,1% de DEA) como eluyente y un flujo de 34 mL/min. HPLC quiral: $t_R = 5,9$ min.

30 2.05b: éster 1-ter-butílico del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01c, a partir del bloque de construcción 2.05a; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+ = 452,17$.

2.05c: éster ter-butílico del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-dimetilcarbamoil-piperidin-1-carboxílico:

- 35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01d, a partir de 2.05b y solución de dimetilamina 2 M en THF; LC-MS procedimiento D: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 479,16$.

2.05: dimetilamida del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico clorhidrato

- 40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01 descrito con anterioridad, a partir del bloque de construcción 2.05c; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+ = 379,15$.

BB 2.06: [(R)-1-(1-oxi-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

2.06b: éster ter-butílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico

- 45 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01d, a partir del bloque de construcción 2.01c y (R)-1-(piridin-2-il)etanamina; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 556,26$.

2.06c: 2-((R)-1-((3R*,4R*)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-(5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamido)piperidin-3-carboxamido)etil)piridin-1-óxido

A una solución de 2,06b (90 mg, 0,162 mmol) en DCM (3 mL) a 0 °C se añade en porciones ácido 3-cloroperbenzoico (47,2 mg, 0,211 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluye con DCM y se lava con NaHCO₃ ac. sa.. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,96 min; [M+H]⁺ = 572,28.

2.06: [(R)-1-(1-oxi-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico clorhidrato

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01, a partir del bloque de construcción 2.06c; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,63 min; [M+H]⁺ = 472,19.

BB 2.07: [1-(1-oxi-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico clorhidrato

2.07b: (3R*,4R*)-4-(5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamido)-3-((1-(piridin-2-il)ciclopropil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de rac-ter-butilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01d, a partir del bloque de construcción 2.01c y 1-(piridin-2-il)ciclopropan-1-amina; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,88 min; [M+H]⁺ = 568,26.

2.07c: rac-2-(1-((3R*,4R*)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-(5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamido)piperidin-3-carboxamido)ciclopropil)piridina 1-óxido

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.06c, a partir del bloque de construcción 2.07b; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,91 min; [M+H]⁺ = 584,27.

2.07: [1-(1-oxi-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01, a partir del bloque de construcción 2.07c; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,63 min; [M+H]⁺ = 484,19.

BB 2.08: [1-(1-oxi-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

2.08b: (3S,4S)-4-(5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamido)-3-((1-(piridin-2-il)ciclopropil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01d, a partir del bloque de construcción 2.04b y 1-(piridin-2-il)ciclopropan-1-amina; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,82 min; [M+H]⁺ = 568,02.

2.08c: 2-(1-((3S,4S)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-(5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamido)piperidin-3-carboxamido)ciclopropil)piridina 1-óxido

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.06c, a partir del bloque de construcción 2.08b; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,87 min; [M+H]⁺ = 583,99.

2.08: [1-(1-oxi-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01, a partir del bloque de construcción 2.08c; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,58 min; [M+H]⁺ = 484,06.

BB 2.09: (1-ciano-ciclobutil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

2.09b: éster ter-butílico del ácido rac-(3R*,4R*)-3-(1-Ciano-ciclobutilcarbamoil)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01d, a partir del bloque de construcción 2.01c y 1-amino-ciclobutancarbonitrilo; LC-MS procedimiento A: t_R = 1,03 min; [M+H]⁺ = 550,02.

2.09: (1-ciano-ciclobutil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01, a partir del bloque de construcción 2.09b; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,70 min; [M+H]⁺ = 430,2.

BB 2.10: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

2.10c: éster ter-butilico del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico:

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01d, a partir de 2.05b y 1-(pirimidin-2-il)ciclopropan-1-amina, clorhidrato; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 569,19$.

2.10: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato:

- 10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01 descrito con anterioridad, a partir del bloque de construcción 2.10c; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+ = 469,19$.

BB 2.11: etil-metil-amida del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

2.11c: éster ter-butilico del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-(etil-metil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico

- 15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01d, a partir de 2.05b y N-etilmetilamina; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 493,18$.

2.11: etil-metil-amida del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

- 20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01 descrito con anterioridad, a partir del bloque de construcción 2.11c; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+ = 393,18$.

BB 2.12: metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

2.12c: éster ter-butilico del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-[metil-(2-piridin-2-il-etil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico

- 25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01d, a partir de 2.05b y N-metil-2-(piridin-2-il)etan-1-amina; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 570,17$.

2.12: metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

- 30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01 descrito con anterioridad, a partir del bloque de construcción 2.12c; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,57$ min; $[M+H]^+ = 470,18$.

BB 2.13: (2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

2.13c: éster ter-butilico del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-piridin-2-il-etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico

- 35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01d, a partir de 2.05b y 2-(piridin-2-il)etan-1-amina; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+ = 557,15$.

2.13: (2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

- 40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01 descrito con anterioridad, a partir del bloque de construcción 2.12c; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,56$ min; $[M+H]^+ = 456,18$.

BB 2.14: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

2.14a: 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

- 45 A una solución de 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3R,4S)-4-amino-piperidin-1,3-dicarboxílico 4.06c (3,7 g, 13,6 mmol) en DMF (100 mL) se añade sal sódica del ácido 5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (3,73 g, 14,1 mmol). TEA (7,56 mL, 54,3 mmol) luego se añade seguido por HATU (6,2 g, 16,3 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra, se diluye con DCM (250 mL) y se trata con

NaHCO₃ ac. sat. (250 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El residuo crudo se purifica por cromatografía flash usando n-heptano/EtOAc 3:1 como eluyente para suministrar (3R,4S)-1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido 4-([5-(2,4-Difluoro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino)-piperidin-1,3-dicarboxílico en forma de polvo blanco. Este compuesto se disuelve en EtOH (40 mL) y EtOAc (20 mL). Etóxido de sodio al 95% en polvo (3,44 g, 48 mmol) se añade de una vez y la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 4 d. La mezcla de reacción se neutraliza con NH₄Cl sat. ac. (100 mL) y se extrae tres veces con DCM (3 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío. El producto crudo se purifica por prep-LC-MS, en condiciones básicas (procedimiento E) seguido por SFC preparativa quiral a fin de remover las trazas de [R,R]-isómero) Columna: Regis (R,R) Whelk-O1, 30x250 mm, 5µm o ChiralPak IC, 30x250 mm, 5µm; eluyente: mezcla de A (65% de CO₂) y B (35% de DCM/EtOH/DEA 50:50:0,1), flujo 160 mL/min. t_R = 1,18 min.). El producto del título se obtiene en forma de un polvo blanco; LC-MS procedimiento A: t_R = 1,07 min; [M+H]⁺ = 496,96.

2.14b: éster 1-ter-butílico del ácido (3S,4S)-4-([5-(2,4-Difluoro-fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carbonil]-amino)-piperidin-1,3-dicarboxílico

El compuesto del título se obtiene por tratamiento de 1-ter-butyl éster 3-etil éster de ácido (3S,4S)-4-([5-(2,4-Difluoro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino)-piperidin-1,3-dicarboxílico con hidróxido de sodio seguido por HCl de acuerdo con el procedimiento 2.01c; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,94 min; [M+H]⁺ = 468,88.

2.14c: éster ter-butílico del ácido (3S,4S)-4-([5-(2,4-Difluoro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino)-3-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01d, a partir de 2.14b y 1-(pirimidin-2-il)ciclopropan-1-amina, clorhidrato; LC-MS procedimiento D: t_R = 0,94 min; [M+H]⁺ = 585,34.

2.14: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-([5-(2,4-Difluoro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino)-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01 descrito con anterioridad, a partir del bloque de construcción 2.14c; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,67min; [M+H]⁺ = 486,24

Procedimientos generales para la preparación de los Ejemplos 2.001 a 2.108:

Procedimiento D:

A una solución de la respectiva amina (BB 2.01 a BB 2.14) (0,1 mmol) en DCM (mL) se añade a asequible en comercios aldehído o cetona (0,12 a 1 mmol) seguido por triacetoxiborhidruro de sodio (0,13 a 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se diluye con DCM o cloroformo (3 mL) y se trata con NaHCO₃ ac. sat. (2 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el solvente se evapora. El residuo crudo se purifica por LC-MS prep. usando el procedimiento E.

Procedimiento E:

A una solución de la respectiva amina (BB 2.01 a BB 2.14) (0,1 mmol) en DMF (mL) se añade a asequible en comercios aldehído o cetona (0,2 a 1 mmol) seguido por triacetoxiborhidruro de sodio (0,23 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. 150 µL agua se añaden y el producto se purifica por LC-MS prep. usando el procedimiento E.

Procedimiento F:

A la respectiva amina (BB 2.01 a BB 2.14) (0,5 mmol) y una cetona asequible en comercios (0,6 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (1 mmol) se agitan bajo argón a 80 °C durante 4,5 h. Metanol (1,18 mL) se añade seguido por sodio borhidruro (1,5 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Agua (1,2 mL) se añade. La suspensión resultante se filtra, se lava con 9 mL de DCM/MeOH 3/1 y los solventes se evaporan. El residuo crudo se purifica por LC-MS prep. usando el procedimiento E.

Procedimiento G:

La amina respectiva (BB 2.01 a BB 2.14) (0,1 mmol) se disuelve en agua (0,7 mL). DIPEA (0,3 mmol) se añade seguido por a asequible en comercios epóxido (0,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 17 h. El solvente se evapora y la mezcla cruda se disuelve en 1 mL de MeOH/DMF y se purifica por LC-MS prep. usando el procedimiento E.

Procedimiento H:

A una solución helada de la respectiva amina (BB 2.01 a BB 2.14) (0,1 mmol) y K₂CO₃ (0,2 mmol.) en acetona (5 mL) se añade a asequible en comercios bromuro de alquilo (0,11 mmol). La mezcla se agita 18 h a temperatura ambiente.

Otro equivalente de bromuro de alquilo se añade y la mezcla se agita 18 h a 50 °C. La mezcla de reacción se filtra y el solvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por Prep HPLC usando el procedimiento E.

Ejemplo 2.001 dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-isopropil-piperidin-3-carboxílico

- 5 A una solución de dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (BB 2.01) (41,5 mg, 0,1 mmol) en DCM (0,5 mL) se añade acetona (27,8 mg, 0,036 mL, 0,48 mmol) seguido por triacetoxiborhidruro de sodio (61 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se diluye con cloroformo (3 mL) y se trata con NaHCO₃ ac. sat. (2 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el solvente se evapora. El residuo crudo se purifica por LC-MS prep. usando el procedimiento E. LC-MS QC metod: t_R = 0,56 min; [M+H]⁺ = 421,1.
- 10

Los compuestos de los Ejemplos 2.001 a 2.108 enumerados en la Tabla 2 de abajo se preparan por aplicación de uno de los procedimientos generales antes mencionados D, E, F, G o H a los bloques de construcción BB-2.01 - BB-2.14 o BB-8.01- BB-8.02 acoplados con aldehídos, cetonas, halogenuros de alquilo o epóxidos asequibles en comercios.

- 15 Los compuestos enantioméricamente puros se obtienen usando uno de los procedimientos de cromatografía quiral preparativa antes mencionados.

Tabla 2: Ejemplos de referencia 2.001-2.108

Ejemplo de referencia / Ejemplo N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
2,001	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-isopropil-piperidin-3-carboxílico	0,56	421,1
2,002	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-etil-piperidin-3-carboxílico	0,54	407,3
2,003	rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-isopropil-piperidin-3-carboxílico metil-fenetil-amida	0,75	511
2,004	metil-fenetil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-etil-piperidin-3-carboxílico	0,73	497,3
2,005	metil-fenetil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,78	537,4
2,006	metil-fenetil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,77	523,3
2,007	((1RS)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-isopropil-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,57	498
2,008	((1RS)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-etil-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,55	484,1
2,009	((1RS)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,59	524,5
2,010	((1RS)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,58	510,1
2,011	[(R)-1-(1-oxi-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,55	525,9

(continuación)

Ejemplo de referencia / Ejemplo N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
2,013	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-1-((1RS)-1-Ciclopropil-etil)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,61	447,3
2,014	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-hidroximetil-ciclopentil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,58	477,3
2,015	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-etil-ciclopentil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,68	475,3
2,016	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-metil-ciclobutil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,61	447,3
2,016a	dimetilamida del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-metil-ciclobutil)-piperidin-3-carboxílico, mezcla de isómeros 1	0,61	447,3
2,016b	dimetilamida del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-metil-ciclobutil)-piperidin-3-carboxílico, mezcla de isómeros 2	0,6	447,3
2,017	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS)-1-(2,2-dimetil-ciclobutil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,65	461,1
2,018	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS)-3,3-dimetil-ciclopentil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,67	475,3
2,019	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,59	447,3
2,019a	dimetilamida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico dimetilamida del ácido o (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (primer enantiómero eluido)	0,59	447,3
2,020	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(2,2-dimetil-propil)-piperidin-3-carboxílico	0,65	449,1
2,021	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(3-metil-butyl)-piperidin-3-carboxílico	0,64	449
2,022	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(3,3-dimetil-butyl)-piperidin-3-carboxílico	0,68	463,4
2,023	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-metil-ciclopentil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,63	461,3
2,023a	dimetilamida del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,RS)-2-metil-ciclopentil)-piperidin-3-carboxílico, mezcla de isómeros 1	0,63	461,3

(continuación)

Ejemplo de referencia / Ejemplo N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
2,023b	dimetilamida del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,RS)-2-metil-ciclopentil)-piperidin-3-carboxílico, mezcla de isómeros 2	0,63	461,3
2,024	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS)-3,3-dimetil-ciclohexil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,72	489,3
2,025	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-espiro[3,3]hept-2-il-piperidin-3-carboxílico	0,66	473,3
2,026	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,4RS)-4-fluoro-ciclohexil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,61	479,3
2,027	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,63	497,3
2,028	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,56	433,4
2,029	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,58	433
2,030	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,66	461,3
2,031	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(3,3-dimetil-ciclobutil)-piperidin-3-carboxílico	0,64	461,3
2,032	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,3RS)-3-metoxi-ciclohexil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,67	491
2,033	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-metoxi-ciclohexil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,67	491
2,034	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(1-metil-ciclopropilmetil)-piperidin-3-carboxílico	0,63	447,3
2,035	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(1-metil-ciclobutilmetil)-piperidin-3-carboxílico	0,67	461
2,036	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopent-1-enilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,66	459,1
2,037	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-(1RS,2RS,4RS)-1-Biciclo[2,2,1]hept-2-il-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,64	473,3
2,038	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclobutilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,62	447,3
2,039	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-(2-Ciclopropil-etil)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,62	447,1

(continuación)

Ejemplo de referencia / Ejemplo N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
2,040	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-fluoro-ciclohexil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,63	479,3
2,045	dimetilamida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,58	433,3
2,046	dimetilamida del ácido (3R,4R)-1-((1RS)-1-Ciclopropil-etil)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,62	447,3
2,047	dimetilamida del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-(1RS)-1-espiro[2,4]hept-4-il-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,68	473
2,048	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,61	477,3
2,049	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-hidroxi-1-metil-propil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,56	451
2,050	metil-fenetil-amida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,79	567,4
2,051	metil-fenetil-amida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-hidroxi-1-metil-propil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,75	541
2,052	metil-fenetil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-3-carboxílico	0,72	513
2,053	((1RS)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,59	554,2
2,054	((1RS)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-hidroxi-1-metil-propil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,57	528
2,055	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(2-metoxi-etil)-piperidin-3-carboxílico	0,6	527,1
2,056	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-etil-piperidin-3-carboxílico	0,58	497
2,057	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1,1,2,2,2-d ₅ -etil)-piperidin)-3-carboxílico	0,58	502,2
2,058 (BB 2.02)	metil-fenetil-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,71	469
2,059 (BB 2.04)	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,58	469,27

(continuación)

Ejemplo de referencia / Ejemplo N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
2,060	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-3-carboxílico (mezcla de estereoisómeros)	0,60	567
2,061	[1-(1-oxi-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,60	538,4
2,062	[1-(1-oxi-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,65	552,2
2,062a	[1-(1-oxi-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,65	552,2
2,062b	[1-(1-oxi-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,65	552,17
2,063	[1-(1-oxi-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,60	538,4
2,064	(1-ciano-ciclobutil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,60	498
2,065	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,70	551
2,066	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,60	537,1
2,067	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-(1-Difluorometil-ciclopropilmetil)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,60	573
2,068	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(4-fluoro-bencil)-piperidin-3-carboxílico	0,70	577
2,069	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(2,2-dimetil-propil)-piperidin-3-carboxílico	0,70	539,1
2,070	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-isobutil-piperidin-3-carboxílico	0,60	525,2
2,071	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Bencil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,70	559,1
2,072	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclobutilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,60	537,4

(continuación)

Ejemplo de referencia / Ejemplo N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
2,073	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-isopropil-piperidin-3-carboxílico	0,60	511,2
2,074	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,60	523,1
2,075	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,60	509,1
2,076	etil-metil-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,60	461,3
2,077	etil-metil-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,60	447
2,078	metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,50	538,1
2,079	metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,50	524
2,080	(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,50	510,2
2,081	dimetilamida del ácido (3R,4R)-1-Bencil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,70	469,3
2,082	dimetilamida del ácido (3R,4R)-1-(2-cloro-bencil)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,70	503,3
2,083	dimetilamida del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(2-fluoro-bencil)-piperidin-3-carboxílico	0,70	487,3
2,084	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-((1RS)-2,2-Difluoro-ciclopropilmetil)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,60	559,1
2,085	dimetilamida del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(1-metil-1H-pirrol-3-ilmetil)-piperidin-3-carboxílico	0,60	472,4
2,086	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-metil-piperidin-3-carboxílico	0,60	483,4
2,087	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(3-fluoro-propil)-piperidin-3-carboxílico	0,60	529
2,088	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,60	523
2,089	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	559
2,090	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(1-metil-ciclopropilmetil)-piperidin-3-carboxílico	0,6	537,1

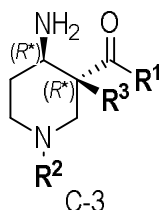
(continuación)

Ejemplo de referencia / Ejemplo N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
2,091	(3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida	0,5	522
2,092	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,5	536,2
2,093	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Alil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	509,2
2,094	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Biciclo[3,1,0]hex-3-il-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	549,2
2,095	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-propil-piperidin-3-carboxílico	0,5	511,2
2,096 (BB 8,02)	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	469
2,097	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	523,1
2,098	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	537,1
2,099	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-1-isopropil-piperidin-3-carboxílico	0,6	511,4
2,100	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-1-(1-fluoro-ciclopropilmetil)-piperidin-3-carboxílico	0,6	541,3
2,101	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-(3,3-Difluoro-ciclobutilmetil)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	573
2,102	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-tietan-3-il-piperidin-3-carboxílico	0,6	541
2,103	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-espiro[2,3]hex-5-il-piperidin-3-carboxílico	0,6	549
2,104 (BB 2.14)	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	1.0	486.4
2,105	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0.6	540.1
2,106	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino]-1-(1-fluoro-ciclopropilmetil)-piperidin-3-carboxílico	0.6	558.1
2,107	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino]-1-etil-piperidin-3-carboxílico	0.6	514.1
2,108	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-(Ciclopropil-(d ₂ -metil))-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	525,3

Procedimiento general C para la síntesis de compuestos de la fórmula (I)

Bloques de construcción:

5 Preparación de bloques de construcción de la estructura **C-3**


BB 3.01: dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Amino-1-ciclohexil-piperidin-3-carboxílico

3.01a: ácido rac-(3R*,4R*)-4-ter-Butoxicarbonilamino-1-ciclohexil-piperidin-3-carboxílico:

Éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-ter-Butoxicarbonilamino-1-ciclohexil-piperidin-3-carboxílico 1.01a (2,85 g, 7,35 mmol) se disuelve en THF (45 mL) a temperatura ambiente. Solución acuosa 1 M de NaOH (22,1 mL, 22,1 mmol) luego se añade y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se acidifica a aproximadamente pH = 3 con una solución 2 M de HCl (12 mL) y se evapora. La suspensión resultante se disuelve con DCM, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y los solventes se evaporan para dar el compuesto del título; LC-MS procedimiento D t_R = 0,54 min; [M+H]⁺ = 327,23.

3.01b: éster ter-butílico del ácido rac-((3R*,4R*)-1-Ciclohexil-3-dimetilcarbamoil-piperidin-4-il)-carbámico

A una solución de ácido rac-(3R*,4R*)-4-ter-Butoxicarbonilamino-1-ciclohexil-piperidin-3-carboxílico 3.01a (2,4 g, 7,35 mmol) en DMF (36,8 mL) se añade una solución al 40% de dimetilamina en agua (2,79 mL, 22,1 mmol). DIPEA (4,11 mL, 23,5 mmol) luego se añade seguido por HATU (2,93 g, 7,72 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra, se disuelve en DCM (150 mL) y se trata con NaHCO₃ ac. sat. (150 mL). La capa orgánica se separa y la fase acuosa luego se extrae con DCM (3x150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. El residuo crudo se purifica por LC-MS prep. con condiciones básicas (procedimiento E). El compuesto del título se obtiene; LC-MS procedimiento D t_R = 0,91 min; [M+H]⁺ = 353,96.

3.01: dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Amino-1-ciclohexil-piperidin-3-carboxílico

El éster ter-butílico del ácido rac-((3R*,4R*)-1-Ciclohexil-3-dimetilcarbamoil-piperidin-4-il)-carbámico (2,08 g, 5,88 mmol) se disuelve en MeOH (29,5 mL) a temperatura ambiente. Una solución 4 M de HCl en dioxano (29,5 mL, 118 mmol) se añade y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra, se disuelve en DCM (150 mL) y se trata con NaHCO₃ ac. sat. (50 mL). La capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con DCM (2 x 100 mL) y dos veces con cloroformo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y el solvente se evapora para dar el compuesto crudo del título; LC-MS procedimiento D t_R = 0,68 min; [M+H]⁺ = 254,24.

Preparación de bloques de construcción de la fórmula general (C-3) usados como intermediarios en la preparación de ejemplos 3.001 a 3.022

Los siguientes intermediarios se preparan por analogía a BB 3.01:

BB 3.02: (1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Amino-1-ciclohexil-piperidin-3-carboxílico, diclorhidrato

3.02b: éster ter-butílico del ácido rac-[(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-3-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbámico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 3.01b, a partir del bloque de construcción 3.01a y diclorhidrato de 1-(2-piridil)ciclopropilamina; LC-MS procedimiento D: t_R = 0,97 min; [M+H]⁺ = 443,21.

3.02: (1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Amino-1-ciclohexil-piperidin-3-carboxílico, diclorhidrato

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 3.01, a partir del bloque de construcción 3.02b; LC-MS procedimiento D: t_R = 0,77 min; [M+H]⁺ = 343,17.

BB 3.03: dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Amino-1-ciclopentil-piperidin-3-carboxílico:

3.03a: ácido rac-(3R*,4R*)-4-ter-Butoxicarbonilamino-1-ciclopentil-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 3.01a, a partir del bloque de construcción 1.03a; LC-MS procedimiento D: t_R = 0,51 min; [M+H]⁺ = 313,08.

3.03b: éster ter-butílico del ácido rac-((3R*,4R*)-1-Ciclopentil-3-dimetilcarbamoil-piperidin-4-il)-carbámico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 3.01b, a partir del bloque de construcción 3.03a y una solución al 40% de dimetilamina en agua; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 340,16$.

3.02: dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Amino-1-ciclopentil-piperidin-3-carboxílico

5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 3,01, a partir del bloque de construcción 3.03b; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+ = 240,18$.

BB 3.04: (1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Amino-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico, diclorhidrato

3.04a: ácido rac-(3R*,4R*)-4-ter-Butoxicarbonilamino-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico

10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 3.01a, a partir del bloque de construcción 1.04a; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,47$ min; $[M+H]^+ = 299,13$.

3.04b: éster ter-butílico del ácido rac-[(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-3-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbámico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 3.01b, a partir del bloque de construcción 3.04a y diclorhidrato de 1-(2-piridil)ciclopropilamina; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 415,17$.

15 3.04 (1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Amino-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico, diclorhidrato

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 3,01, a partir del bloque de construcción 3.04b; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+ = 315,18$.

20 **BB 3.05 (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Amino-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico, diclorhidrato**

3.05b: éster ter-butílico del ácido rac-[(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-3-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbámico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 3.01b, a partir del bloque de construcción 3.04a y clorhidrato de 1-(2-pirimidil)ciclopropilamina; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+ = 416,34$.

25 3.05 (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Amino-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico, diclorhidrato

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 3,01, a partir del bloque de construcción 3.04b; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,38$ min; $[M+H]^+ = 316,34$.

Procedimientos generales para la preparación de compuestos 3.001 a 3.022:

30 Procedimiento I:

A una solución de la respectiva amina (BB 3.01 a BB 3.05) (0,08 mmol) en 0,7 mL DMF se añade el respectivo ácido carboxílico (asequible en comercios o de la estructura A-4) (0,08 mmol). DIPEA (0,336 mmol) luego se añade seguido por HATU (0,084 mmol). La mezcla de reacción se agita 21 h a temperatura ambiente. Hasta 0,28 mmol de una solución 2 M de HCl se añaden a la mezcla cruda para disolver el precipitado y la solución transparente se purifica directamente por LC-MS prep. con el procedimiento E.

Procedimiento J:

40 Una solución de la respectiva amina (BB 3.01 a BB 3.05) (0,3 mmol) en tolueno (0,4 mL) a 0 °C bajo argón se trata con una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (0,3 mmol). Después de agitar durante 30 min a 0 °C, una solución de un éster de la estructura A-4 (L1= O-alquilo) (0,1 mmol) en tolueno (0,4 mL) se añade y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 a 22 horas. La mezcla de reacción se neutraliza con una solución 1,25 M de HCl en metanol (0,6 mmol) y los solventes se evaporan. El residuo crudo se purifica por LC-MS prep. usando el procedimiento E.

Ejemplo 3.001: dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,6-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

45 A una solución de dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-amino-1-ciclohexil-piperidin-3-carboxílico (20,3 mg, 0,08 mmol) en DMF (0,7 mL) se añade ácido 5-(2,6-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico (18 mg, 0,08 mmol). DIPEA (0,044 mL, 0,256 mmol) luego se añade seguido por HATU (31,9 mg, 0,084 mmol). La mezcla de reacción se agita 21 h a temperatura ambiente. Hasta 0,28 mmol de una solución 2 M de HCl se añade a la mezcla cruda para disolver el

precipitado y la solución transparente se purifica directamente por LC-MS prep. con el procedimiento E. LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+ = 461$.

- Los compuestos de los Ejemplos de referencia 3.002 a 3.022 enumerados en la Tabla 3 siguiente se preparan por aplicación de uno de los procedimientos generales antes mencionados I o J a los bloques de construcción BB-3.01 - BB-3.05 acoplados con el respectivo ácido carboxílico o éster de la estructura A-4 ($L^1 = OH$ u O-alquilo), que es asequible en comercios o se prepara de acuerdo con / por analogía a los procedimientos descritos con anterioridad.

Los compuestos enantioméricamente puros se obtienen usando uno de los procedimientos de cromatografía preparativa quiral antes mencionados.

Tabla 3: Ejemplos de referencia 3.001a-3.022

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t_R (min)	Masa hallada $[M+H]^+$
3,001	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,6-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,61	461
3,002	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,62	443
3,003	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,54	462,3
3,003a	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,54	462,3
3,003b	dimetilamida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,54	462
3,004	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-ciclohexil-piperidin-3-carboxílico	0,67	477,1
3,005	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,63	479,3
3,006	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-ciclohexil-piperidin-3-carboxílico	0,69	477
3,007	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,56	462,3
3,009	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,62	532,2
3,010	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,57	551
3,011	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,61	550,3
3,012	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,56	551,1
3,013	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,56	504,1
3,014	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,58	504,1
3,015	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,56	522,1
3,016	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,5	523,1
3,016a	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o (1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (primer enantiómero eluido)	0,51	523,1
3,017	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,57	447,3
3,018	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,61	461,3
3,019	dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,59	462,3

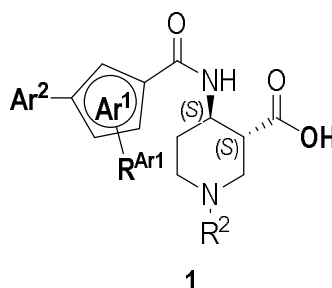
(continuación)

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
3,020a	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,61	541,28
3,020b	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4,6-trifluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,61	541,41
3,021	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[4-fluoro-5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,60	523,4
3,022	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-4-fluoro-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,60	541
3,022a	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-4-fluoro-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-4-fluoro-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (primer enantiómero eluido)	0,60	541,4

Procedimiento general D para la síntesis de piperidinas de la fórmula (I)

Bloques de construcción:

5 Preparación de bloques de construcción de la estructura 1



BB-4.01 ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

4.01a: 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido 4-((S)-1-Fenil-etilamino)-5,6-dihidro-2H-piridin-1,3-dicarboxílico

En un recipiente seco equipado con una trampa de Dean-Stark y condensador de reflujo, 1-t-butil éster 3-metil éster del ácido 4-oxopiperidin-1,3-dicarboxílico (10 g, 35 mmol) se disuelve en tolueno (500 mL). (S)-(-)-α-metilbencilamina (6,36 g, 52,5 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,34 g, 1,75 mmol) se añaden y la mezcla se calienta hasta reflujo durante 3 h. La mezcla luego se enfría hasta temperatura ambiente, se lava tres veces con NaHCO₃ ac. sat. (3 X 100 mL) y se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto en forma de un aceite amarillo grueso. LC-MS procedimiento A: t_R = 1,01 min; [M+H]⁺ = 375,18. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,28 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,25-7,38 (m, 5 H), 4,63 (quint, J = 6,7 Hz, 1 H), 4,19 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4,07 (s, 2 H) 3,46-3,38 (m, 1 H) 3,33-3,26 (m, 1 H), 2,43-35 (m, 1 H), 2,09-1,99 (m, 1 H), 1,50 (d, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,43 (s, 9 H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

4.01b: 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3S,4S)-4-((S)-1-Fenil-etilamino)-piperidin-1,3-dicarboxílico

Borhidruro de sodio (5,19 g, 137 mmol) se añade en porciones bajo N₂ a una solución de ácido isobutírico (68,1 mL, 734 mmol) en tolueno (22 mL) a 0 °C. La mezcla luego se agita a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se vuelve a enfriar hasta 0 °C. Una solución de 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido 4-((S)-1-Fenil-etilamino)-5,6-dihidro-2H-piridin-1,3-dicarboxílico (13 g, 34,7 mmol) en tolueno (50 mL) se añade lentamente y la mezcla resultante se agita durante 60 min a 0 °C. El borhidruro de sodio adicional (817 mg, 21,6 mmol) se añade en cinco porciones durante un período de 4 h. Agua (100 mL) se añade cuidadosamente y la mezcla de reacción se agita durante 15 min a temperatura ambiente. Una solución 3 M de NaOH acuoso se añade para llevar la mezcla a pH 10. La mezcla de reacción se extrae con EtOAc (3 X 150 mL), las capas orgánicas combinadas se secan con MgSO₄ y el solvente se evapora a presión reducida. El aceite amarillo resultante se purifica en un tapón de gel de sílice y se cromatografía

con heptano/ EtOAc 2:1 para dar un aceite amarillento. Este aceite se disuelve en etanol seco (50 mL) bajo N₂ y la solución resultante se transfiere a una solución preparada de antemano mezclando etóxido de sodio en etanol (20 mL de 21 w %, 52 mmol) y EtOAc (7,6 mL, 78 mmol). La solución resultante se agita a 50 °C bajo N₂ durante 15 h. El solvente se remueve a presión reducida, salmuera (150 mL) se añade y el pH de la solución resultante se lleva a pH = 10 con NaOH 1 N ac. La mezcla resultante se extrae con EtOAc (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Mg SO₄ y se concentran a presión reducida. El aceite resultante se purifica por cromatografía flash sobre 100 g de gel de sílice con el sistema de Heptano/EtOAc (gradiente de 10:0 a 1:1) como eluyente. Las fracciones combinadas se concentran y se secan al vacío durante la noche para obtener un aceite amarillo pálido. Este aceite se disuelve en éter dietílico (10 mL) y HCl 4 N en dioxano (1,45 mL, 5,8 mmol) se añade gota a gota. La solución se agita durante 30 min y se forma un precipitado durante este tiempo. La precipitación se completa por adición de heptano (28,7 mL) y almacenamiento de la mezcla a 0 °C durante 1 h. El precipitado se aísla por filtración y se lava con heptano para obtener 2,57 g de un sólido blanquecino. El sólido se suspende en acetonitrilo (4,6 mL) y se calienta a reflujo hasta que el sólido se disolviera por completo. La solución luego se enfría hasta 0 °C durante la noche. Los cristales resultantes se aíslan por filtración y se lavan 3x con porciones de 1,15 mL de acetonitrilo frío para obtener la sal de clorhidrato en forma de un sólido incoloro. La sal se agita luego en solución ac. al 10% de NaHCO₃ (25 mL) y se extrae con DCM (2 X 20 mL). La evaporación de las capas orgánicas a presión reducida da el producto del título en forma de un aceite incoloro. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,73 min; [M+H]⁺ = 377,29 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,79-7,40 (m, 5 H), 4,13-4,24 (m, 3 H), 3,70-4,09 (m, 2 H), 2,82-2,99 (m, 2 H), 2,58-2,72 (m, 1 H), 2,21-2,38 (m, 1 H), 1,62-1,76 (m, 1 H), 1,45 (m, 9 H), 1,20-1,35 (m, 7 H), 1,02-1,14 (m, 1 H).

4.01c: 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido (3S,4S)-4-Amino-piperidin-1,3-dicarboxílico

Una solución de 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3S,4S)-4-((S)-1-fenil-etilamino)-piperidin-1,3-dicarboxílico (1,833 g, 5,06 mmol) en MeOH (7 mL) se añade a una suspensión de paladio sobre carbón activado (10%) (183 mg, 0,172 mmol) y formiato de amonio (2,63 g, 40,5 mmol,) en MeOH (40 mL) bajo N₂. La mezcla se calienta a reflujo durante 6 h. Después de completar la reacción (desaparición del pico, pero también intercambio del éster etílico por éster metílico), la solución enfriada se filtra a través de Celite y el filtrado se concentra para obtener el producto del título en forma de un aceite ligeramente amarillo. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,53 min; [M+H]⁺ = 259,23. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,87-3,49 (m, 4 H), 3,70 (s, 3 H), 3,31 (m, 1 H), 2,43—1,75 (m, 5 H), 1,43 (s, 9 H).

4.01d: 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

A una solución de 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido (3S,4S)-4-amino-piperidin-1,3-dicarboxílico (1 g, 3,87 mmol) en DMF (8 mL) a temperatura ambiente se añade ácido 5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxílico (1,3 g, 5,81 mmol). DIPEA (2,12 mL, 12,4 mmol) luego se añade seguido por HATU (1,55 g, 4,06 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra, se disuelve en DCM (100 mL) y se trata dos veces con NaHCO₃ ac. sat. (100 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El residuo crudo se purifica por cromatografía flash sobre 40 g de gel de sílice con un sistema de heptano/EtOAc (1:0 a 3:1) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de polvo blanco; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,94 min; [M+H]⁺ = 466,04. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,23-7,36 (m, 1 H), 7,96 (m, 1 H), 6,96-7,12 (m, 3 H), 6,79-6,91 (m, 1 H), 4,29-4,51 (m, 2 H), 4,00-4,22 (m, 1 H), 3,64-3,78 (m, 3 H), 2,85-3,09 (m, 2 H), 2,50-2,68 (m, 1 H), 2,10-2,27 (m, 1 H), 1,42-1,69 (m, 11 H), 1,21-1,38 (m, 1 H).

4.01e: éster metílico del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico (1152 mg, 2,48 mmol) se disuelve en DCM (15 mL). HCl en dioxano 4M (12,4 mL, 49,5 mmol) se añade gota a gota. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Los solventes se evaporan y el residuo se seca en HV para suministrar el compuesto crudo del título en forma de un polvo blanco. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,61 min; [M+H]⁺ = 366,18.

4.01f: éster metílico del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

A una suspensión de éster metílico del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato (0,99 g, 2,48 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente se añade ciclohexanona (0,75 mL, 6,9 mmol) seguido por ácido acético (0,44 mL, 7,7 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (1,58 g, 7,45 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con DCM (30 mL) y se trata con NaHCO₃ ac. sat. dos veces (50 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El compuesto crudo del título se obtiene; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,71 min; [M+H]⁺ = 448,17.

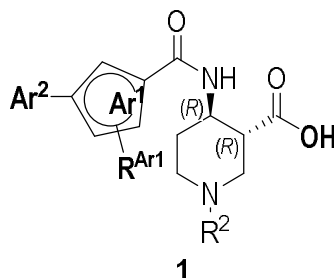
4.01: ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El éster metílico del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (1214 mg, 2,71 mmol) se disuelve en THF (14 mL) y se añade solución 1 M ac. de LiOH (6,98 mL, 6,98 mmol). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se añade solución 1 M ac. de HCl (6,98 mL, 6,98

mmol) y la reacción se agita durante 5 min. Los solventes se evaporan para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+ = 434,06$.

Preparación de bloques de construcción de la estructura 1 usados como intermediarios en la preparación de ejemplos 4.001 a 4.102.

- 5 Los siguientes ácidos carboxílicos se preparan por analogía al ejemplo BB-4.01:



BB-4.02: ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-{[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico

4.02a: 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido 4-((R)-1-Fenil-etilamino)-5,6-dihidro-2H-piridin-1,3-dicarboxílico

- 10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01a descrita con anterioridad usando 1-ter-butil éster 3-etil éster de ácido 4-oxopiperidin-1,3-dicarboxílico y (R)-(-)- α -metilbencilamina; LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 375,28$.

4.02b: 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3R,4R)-4-(R)-1-Fenil-etilamino)-piperidin-1,3-dicarboxílico

- 15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01b descrita con anterioridad por reducción de 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido 4-((R)-1-fenil-etilamino)-5,6-dihidro-2H-piridin-1,3-dicarboxílico con una mezcla de sodio borhidruro y ácido isobutírico seguido por epimerización con etóxido de sodio en EtOH y EtOAc; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+ = 377,27$.

4.02c: 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido (3R,4R)-4-amino-piperidin-1,3-dicarboxílico

- 20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01c descrita con anterioridad por tratamiento de 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3R,4R)-4-(R)-1-fenil-etilamino)-piperidin-1,3-dicarboxílico con paladio sobre carbón activado (10%) y formiato de amonio en MeOH; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+ = 259,22$.

4.02d: 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido (3R,4R)-4-{[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1,3-dicarboxílico

- 25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01d por tratamiento de 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido (3R,4R)-4-amino-piperidin-1,3-dicarboxílico con ácido 5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxílico; LC-MS A: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 466,02$.

4.02e: éster metílico del ácido (3R,4R)-4-{[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

- 30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01e por tratamiento de 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido (3R,4R)-4-{[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1,3-dicarboxílico con HCl en Dioxano 4M; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+ = 366,14$.

4.02f: éster metílico del ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-{[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico

- 35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01f por tratamiento de éster metílico del ácido (3R,4R)-4-{[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato con ciclohexanona y triacetoxiborhidruro de sodio; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+ = 448,19$.

4.02: ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-{[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico

- 40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01 por tratamiento de éster metílico del ácido (3R,4R)-1-ciclohexil-4-{[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-3-carboxílico, solución 1 M ac. de LiOH. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+ = 434,07$.

BB-4.03: ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

4.03f: éster metílico del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01f por tratamiento de éster metílico del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato con ciclopropancarbaldehído y triacetoxiborhidruro de sodio; LC-MS procedimiento D: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 420,12$.

4.03: ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

- 10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01 por tratamiento de (3S,4S)- éster metílico del ácido 1-ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico con solución 1 M ac. de LiOH. LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,54$ min; $[M+H]^+ = 405,79$.

BB-4.04: ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

4.04f: éster metílico del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

- 15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01f por tratamiento de éster metílico del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato con ciclopentanona y triacetoxiborhidruro de sodio; LC-MS procedimiento D: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 434,14$.

4.04g: ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

- 20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01 por tratamiento de éster metílico del ácido (3S,4S)-1-ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico con solución 1 M de solución acuosa de LiOH. LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,56$ min; $[M+H]^+ = 420,09$.

BB-4.05: ácido (3S,4S)-1-Cianometil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

4.05f: éster etílico de ácido (3S,4S)-1-Cianometil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara por tratamiento de éster etílico del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato con bromoacetnitrilo y DIPEA en EtOH; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 419,19$.

- 30 4.05: ácido (3S,4S)-1-Cianometil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01 por tratamiento de éster etílico del ácido (3S,4S)-1-cianometil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico con solución 1 M ac. de LiOH. LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 391,20$.

BB-4.06: ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(1-fluoro-ciclopropilmetil)-piperidin-3-carboxílico

4.06c: 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3R,4S)-4-Amino-piperidin-1,3-dicarboxílico

- 40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01c descrito con anterioridad por tratamiento de 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3R,4S)-4-(R)-1-fenil-etilamino)-piperidin-1,3-dicarboxílico con hidróxido de paladio en carbón activado al 20%)) e hidrógeno en EtOH a 20 bar y 80 °C; LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 273,21$

4.06d: 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

- 45 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01d por tratamiento de 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3S,4R)-4-amino-piperidin-1,3-dicarboxílico con ácido 5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxílico seguido por epimerización con etóxido de sodio en etanol; LC-MS A: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 480,17$.

4.06e: éster etílico de ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01e por tratamiento de 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico con HCl en dioxano 4M; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+ = 380,18$.

5 4.06f: éster etílico de ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(1-fluoro-ciclopropilmetil)-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara por tratamiento de éster etílico de ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato con 1-fluorociclopropan-1-carbaldehído y triacetoxiborhidruro de sodio; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 452,19$.

10 4.06: ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(1-fluoro-ciclopropilmetil)-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01 por tratamiento de éster etílico de ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(1-fluoro-ciclopropilmetil)-piperidin-3-carboxílico con solución 1 M ac. de LiOH. LC-MS procedimiento D: $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+ = 424,20$.

15 **BB-4.07: ácido (3R,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico**

4.07f: éster metílico del ácido (3R,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01f por tratamiento de éster metílico del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato con ciclopropancarbaldehído y triacetoxiborhidruro de sodio; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,7$ min; $[M+H]^+ = 420,14$.

4.07: ácido (3R,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01 por tratamiento de éster metílico del ácido (3R,4R)-1-ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico con solución 1 M de solución acuosa de LiOH. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+ = 406,06$.

25 **BB-4.08 ácido (3S,4S)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico**

4.08f: éster metílico del ácido (3S,4S)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01f por tratamiento de éster metílico del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato con ciclobutanona y triacetoxiborhidruro de sodio; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+ = 420,21$.

4.08: ácido (3S,4S)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01g por tratamiento de éster metílico del ácido (3S,4S)-1-ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico con solución 1 M de solución acuosa de LiOH. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+ = 406,33$.

35 **BB-4.09 ácido (3R,4R)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico**

4.09f: éster metílico del ácido (3R,4R)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01f por tratamiento de éster metílico del ácido (3R,4R)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato con ciclobutanona y triacetoxiborhidruro de sodio; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 419,83$.

4.09: ácido (3R,4R)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01g por tratamiento de éster metílico del ácido (3R,4R)-1-ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico con solución 1 M de solución acuosa de LiOH. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+ = 406,22$.

45 **BB-4.10: ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-etil-piperidin-3-carboxílico**

4.10f: éster metílico del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-etil-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01f por tratamiento de éster metílico del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato con acetaldehído y triacetoxiborhidruro de sodio; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,66 min; $[M+H]^+$ = 394,35.

4.10: ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-etil-piperidin-3-carboxílico

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01g por tratamiento de éster metílico del ácido (3S,4S)-1-ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico con solución 1 M de solución acuosa de LiOH. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,62 min; $[M+H]^+$ = 380,96.

BB-4.11: ácido rac-(3R*,4R*)-1-ter-Butil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

- 10 4.11a: éster metílico del ácido 4-Amino-1-ter-butyl-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-carboxílico

Una solución de LiHMDS 1 M en THF (6,73 mL, 6,73 mmol, 1,1 eq) se añade gota a gota a -78 °C a una solución de 1-ter-butylpiperidin-4-ona (1000 mg, 6,12 mmol) en THF (10 mL) bajo argón. La mezcla se agita a esta temperatura durante 1 h. A continuación, se añade cianoformiato de metilo (0,486 mL, 6,12 mmol) y la reacción se agita a -78 °C durante 1 h. MeOH (30 mL) se añade a -78 °C, seguido por acetato de amonio (4813 mg, 61,2 mmol). La mezcla se agita a esta temperatura durante 15 minutos y luego se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Los solventes se evaporan a presión reducida. El residuo se extrae en DCM (25 mL) y se lava con NaHCO₃ sat. ac. (25 mL). La fase acuosa se extrae dos veces con DCM (2 X 25 mL). La fase orgánica se lava con salmuera (25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para suministrar el compuesto crudo del título en forma de un aceite amarillento; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,43 min; $[M+H]^+$ = 213,46.

- 20 4.11b: rac-[R*,R*]-Metil-4-amino-1-(ter-butyl)piperidin-3-carboxilato y rac-[R*,S*]-metil 4-amino-1-(ter-butyl)piperidin-3-carboxilato

Una solución de éster metílico del ácido 4-amino-1-ter-butyl-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-carboxílico (1,29 g, 6,12 mmol) en metanol (10 mL) se trata con NaBH₃CN (774 mg, 12,3 mmol) y AcOH (1,06 mL, 9,25 mmol) a 0 °C. A continuación, la reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se agita a 50 °C durante 1 h. NaBH₃CN (387 mg, 6,15 mmol, 1 eq) se añade y la reacción se calienta a 50 °C durante 18 h. MeOH se evapora a presión reducida y el residuo se extrae en DCM (20 mL) y se lava con NaHCO₃ sat. ac. (20 mL). Las fases acuosas se extraen dos veces (2x15mL) con DCM y las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida para obtener el producto del título crudo en forma de un aceite amarillento; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,21 min; $[M+H]^+$ = 215,34.

- 30 4.11c: éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-ter-Butil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

Una solución de rac-[R*,R*]-metil 4-amino-1-(ter-butyl)piperidin-3-carboxilato y rac-[R*,S*]-metil 4-amino-1-(ter-butyl)piperidin-3-carboxilato (659 mg, 3,08 mmol) en DCM (5 mL), se trata con ácido 5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxílico (714 mg, 3,08 mmol), HATU (2338 mg, 3,08 mmol) y DIPEA (0,526 mL, 3,08 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h 30. DCM (10 mL) y solución sat. ac. de NaHCO₃ (10 mL) se añaden a la mezcla. La fase orgánica se separa, la fase acuosa se extrae con DCM (2 x 10 mL), las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan. El producto crudo se purifica por LC-MS prep. con el procedimiento E para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,71 min; $[M+H]^+$ = 422,33.

- 40 4.11: ácido rac-(3R*,4R*)-1-ter-Butil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 4.01g por tratamiento de éster metílico del ácido rac-(3R*,4R*)-1-ter-butyl-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico con solución 1 M de solución acuosa de LiOH. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,64 min; $[M+H]^+$ = 408,35.

- 45 **Ejemplo 4,001: (1-metil-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico**

A una solución de (3S,4S)-1-ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (21,7 mg, 0,05 mmol) en DMF (0,55 mL) se añade 1-metilciclopropan-1-amina, clorhidrato (11,3 mg, 0,1 mmol). DIPEA (0,028 mL, 0,16 mmol) luego se añade seguido por HATU (20 mg, 0,052 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. El producto crudo mezcla se purifica directamente por LC-MS prep. con el procedimiento E. LC-MS procedimiento D: t_R = 0,66 min; $[M+H]^+$ = 487,2.

Los compuestos de Ejemplos de referencia 4.001 a 4.102 enumerados en la Tabla 4 de abajo se preparan por aplicación de uno de los procedimientos generales A, B o C antes mencionados a los bloques de construcción BB-4.01 - BB-4.11 acoplados con aminas asequible en comercios o amina BB-9,01 de la estructura general 2. Los

compuestos enantioméricamente puros se obtienen usando uno de los procedimientos de cromatografía preparativa quiral antes mencionados.

Tabla 4: Ejemplos de referencia 4.002-4.102

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
4,001	(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,66	487,2
4,002	(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,71	519,2
4,003	(3-metoxi-1,1-dimetil-propil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,72	533,4
4,004	[1-(5-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,72	568,1
4,005	dimetilamida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,63	461
4,006	(1-metil-ciclobutil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,73	501,3
4,007	((1RS)-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,63	529,3
4,008	[(1RS)-1-(5-fluoro-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,71	556,3
4,009	((R)-1-ciclobutil-etil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,76	515,2
4,010	((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,77	537,4
4,011	((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,67	553,4
4,012	bencilamida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,72	523,4
4,013	((1RS)-2-hidroxi-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,58	554,2
4,014	((R)-1-ciclobutil-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,77	515,2
4,015	ter-butilamida del ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,73	489
4,016	(1-metil-ciclobutil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,73	501,3
4,017	amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,56	433,3
4,018	(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,66	487
4,019	(ciano-dimetil-metil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,65	500,3
4,020	((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,67	553,4
4,021	((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,68	553,3
4,022	((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,75	537,4
4,023	[(1RS)-1-(2H-pirazol-3-il)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,55	499,1

(continuación)

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
4,024	((R)-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,49	510,1
4,025	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,61	523,3
4,026	(1-piridin-4-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,43	536,1
4,027	(1-piridin-4-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,41	522,1
4,028	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,61	536,1
4,029	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,62	537,3
4,030	(1-metil-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,63	538,2
4,031	(1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,59	522,1
4,032	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,61	523,1
4,033	(1-metil-1-piridin-2-il-etil)-amida de (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,61	524,1
4,034	[1-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,64	541,1
4,035	[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,65	543,1
4,036	biciclopropil-1-ilamida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,69	499,3
4,037	[(1RS)-1-(tetrahydro-furan-2-il)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,65	517,4
4,038	[(1RS)-1-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,55	514
4,039	[(1RS)-1-metil-prop-2-inil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,63	471,3
4,04	[(1RS)-1-isoxazol-3-il-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,63	514,3
4,041	[(1RS)-1-(2H-pirazol-3-il)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,56	513,1
4,042	((R)-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopentil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,5	524,1
4,043	[1-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,63	527,2
4,044	[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,64	529,1
4,045	biciclopropil-1-ilamida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,67	485,3
4,046	[(1RS)-1-(tetrahydro-furan-2-il)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,64	503,3

(continuación)

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
4,047	[(1RS)-1-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,53	500,1
4,048	((1RS)-1-metil-prop-2-inil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,62	457,3
4,049	((1RS)-1-isoxazol-3-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (mezcla de isómeros)	0,61	500,3
4,050	[1-(1-oxi-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	538,4
4,051	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Cianometil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,9	508,3
4,052	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-(1-fluoro-ciclopropilmetil)-piperidin-3-carboxílico	0,6	541
4,053	(1-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	521,4
4,054	[1-(3-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	540,2
4,055	(1-pirimidin-4-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	523,2
4,056	éster etílico de ácido 1-(((3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico	0,7	517,4
4,057	(1-fenil-ciclobutil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,8	535,1
4,058	bencil-(2-fluoro-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,8	541,4
4,059	[1-(3-metoxi-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	551,1
4,060	[1-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,8	589,4
4,061	[1-(2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	539,1
4,062	[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,0	539
4,063	[1-(3-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	539
4,064	(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,5	510
4,065	[2-(2-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,86	543,2
4,066	dietilamida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	461
4,067a	[(3S,4S)-1-ciclopropilmetil-3-((R)-2-fenil-azetidin-1-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico o [(3S,4S)-1-ciclopropilmetil-3-((S)-2-fenil-azetidin-1-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico (primer epímero eluido)	0,7	521,1
4,067b	[(3S,4S)-1-ciclopropilmetil-3-((R)-2-fenil-azetidin-1-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico o [(3S,4S)-1-ciclopropilmetil-3-((S)-2-fenil-azetidin-1-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico (segundo epímero eluido)	0,7	521,1
4,068	[1-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,8	555

(continuación)

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
4,069	metoxi-metil-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	449,2
4,070	[1-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclobutil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	556,1
4,071	dietilamida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	461,1
4,072	[(R,S)-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	539,4
4,072a	[(R)-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o [(S)-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (primer epímero eluido)	0,8	539,4
4,073	éster etílico de ácido (R,S)-[[(3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carbonil]-amino]-fenil-acético	0,8	567,2
4,074	[1-(2-metoxi-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,8	551
4,075	[(R)-1-(3-bromo-fenil)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,8	587,1
4,076	[1-(2-hidroxi-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	537
4,077	[1-(1-oxi-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	1,0	539,4
4,078	[(3S,4S)-1-ciclopropilmetil-3-((R,S)-2-pirimidin-2-il-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico	0,6	537
4,078b	[(3S,4S)-1-ciclopropilmetil-3-((R)-2-pirimidin-2-il-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico o [(3S,4S)-1-ciclopropilmetil-3-((S)-2-pirimidin-2-il-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico (segundo epímero eluido)	0,6	537,4
4,079a	[(3S,4S)-1-ciclopropilmetil-3-((R)-2-pirimidin-2-il-azetidin-1-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico o [(3S,4S)-1-ciclopropilmetil-3-((S)-2-pirimidin-2-il-azetidin-1-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico (primer epímero eluido)	0,6	523,4
4,079b	[(3S,4S)-1-ciclopropilmetil-3-((R)-2-pirimidin-2-il-azetidin-1-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico o [(3S,4S)-1-ciclopropilmetil-3-((S)-2-pirimidin-2-il-azetidin-1-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico (segundo epímero eluido)	0,6	523
4,080	((R,S)-1-pirimidin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	511,1
4,080a	((R)-1-pirimidin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o ((S)-1-pirimidin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (primer epímero eluido)	0,6	511
4,080b	((R)-1-pirimidin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o ((S)-1-pirimidin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (segundo epímero eluido)	0,6	511,4
4,081	(1-pirimidin-5-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	523,1
4,082	[1-(3-fluoro-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	540,4

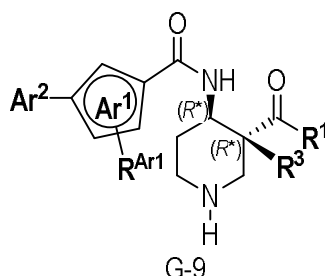
(continuación)

Ejemplo de referencia N.º	Nombre de la sustancia	QC LC-MS	
		t _R (min)	Masa hallada [M+H] ⁺
4,083	(1-metil-1-pirimidin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	525,1
4,084	((R,S)-1-pirimidin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	511
4,084b	((R)-1-pirimidin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o ((S)-1-pirimidin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (segundo epímero eluido)	0,6	511
4,085	(3-bencil-oxetan-3-il)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	551,1
4,086	[2-metil-2-(3-metil-piridin-2-il)-propil]-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	552
4,087	(2-metil-2-piridin-2-il-propil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	538,1
4,088	(1-o-tolil-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,8	535
4,089	[3-(4-fluoro-fenil)-oxetan-3-il]-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	555,1
4,090	(3-fenil-oxetan-3-ilmetil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	551
4,091	[2-(2-cloro-fenil)-2-metil-propil]-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,8	571,3
4,092	[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,8	569,4
4,093	(1-piridin-2-il-ciclopropilmetil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	536
4,094	[3-(3-cloro-fenil)-oxetan-3-il]-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	571,1
4,095	[(R)-1-(6-metil-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-etil-piperidin-3-carboxílico	0,5	498
4,096	(1-metil-1-pirimidin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-etil-piperidin-3-carboxílico	0,6	499
4,097	[3-(3-cloro-fenil)-oxetan-3-il]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,7	571,4
4,098	[(R,S)-1-(3-fluoro-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	528
4,098a	[(R)-1-(3-fluoro-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico o [(S)-1-(3-fluoro-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (segundo epímero eluido)	0,6	528
4,099	(pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido (3R,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,5	497,2
4,100	(pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,5	497
4,101	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-1-ter-Butil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	525,4
4,101a	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-ter-Butil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 1)	0,6	525
4,101b	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-ter-Butil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (enantiómero 2)	0,6	525
4,102	(1-metil-1-pirimidin-2-il-etil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	525

Procedimiento general G para la síntesis de piperidinas de la fórmula (I)

Bloques de construcción:

Preparación de bloques de construcción de la estructura **G-9**



BB-5,01: dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-metil-piperidin-3-carboxílico

5.01a: 1-ter-butyl éster 3-metil éster del ácido 3-Metil-4-oxo-piperidin-1,3-dicarboxílico

Una mezcla de 1-ter-butyl éster 3-metil éster del ácido 4-oxo-piperidin-1,3-dicarboxílico (1 g, 4 mmol), carbonato de potasio (1,1 g, 8 mmol) y yodometano (1,13 g, 8 mmol) en acetona (12 mL) se calienta a reflujo durante 7 h. La mezcla luego se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra a través de un filtro de frit. El filtrado se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillento. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 272,21$.

5.01b: 1-ter-butyl éster 3-metil éster del ácido 4-Bencilamino-3-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-1,3-dicarboxílico

Una solución de 1-ter-butyl éster 3-metil éster del ácido 3-metil-4-oxo-piperidin-1,3-dicarboxílico (1,02 g, 3,78 mmol) en tolueno (30 mL) se trata con bencilamina (0,51 g, 4,76 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (36 mg). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 2 h con un condensador de Dean-Stark. La mezcla de reacción se extrae tres veces con NaHCO_3 ac. sat. La fase orgánica se colecta, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y los solventes se evaporan para obtener el producto crudo en forma de un aceite amarillo.

5.01c: 1-ter-butyl éster 3-metil éster del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Bencilamino-3-metil-piperidin-1,3-dicarboxílico

El producto crudo 1-ter-butyl éster 3-metil éster del ácido bencilamino-3-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-1,3-dicarboxílico (1,23 g, 3,3 mmol) se disuelve en MeCN (15 mL) y se enfría hasta 0°C . Se añade AcOH (0,38 mL, 6,6 mmol). Triacetoxiborhidruro de sodio (3,84 g, 18,1 mmol) se añade en porciones. La mezcla resultante se agita a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en DCM (50 mL) y solución sat. ac. de carbonato de sodio (50 mL) se añade lentamente. La capa orgánica se separa, la fase acuosa se extrae otra vez con DCM (50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (50 mL), se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan. Los dos diastereómeros se separan usando cromatografía en columna de gel de sílice. La evaporación de la fracción inferior suministra el isómero trans, como se muestra por medio del estudio 2D y NOE RMN, en forma de un aceite incoloro. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+ = 363,22$.

5.01d: 1-ter-butyl éster 3-metil éster del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Amino-3-metil-piperidin-1,3-dicarboxílico

Pd seco sobre carbón activado al 10% (27 mg, 0,0254 mmol) se añade a una solución de 1-ter-butyl éster 3-metil éster del ácido rac-(3R*,4R*)-4-bencilamino-3-metil-piperidin-1,3-dicarboxílico (0,3 g, 0,84 mmol) en MeOH (12 mL). Después de degasificar el recipiente de reacción, la mezcla se hidrogena durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra para remover el catalizador y luego se concentra para dar el producto crudo en forma de un aceite amarillo. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,53$ min; $[M+H]^+ = 273,22$.

5.01e: 1-ter-butyl éster 3-metil éster del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-metil-piperidin-1,3-dicarboxílico

A una solución de 1-ter-butyl éster 3-metil éster del ácido rac-(3R*,4R*)-4-amino-3-metil-piperidin-1,3-dicarboxílico (225 mg, 0,83 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente se añade ácido 5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxílico (205 mg, 0,91 mmol). DIPEA (0,283 mL, 1,65 mmol) luego se añade seguido por HATU (346 mg, 0,91 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. El producto crudo mezcla se purifica por LC-MS prep. en condiciones básicas. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido amarillo pálido. LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,01$ Min; $[M+H]^+ = 480,14$.

5.01f: éster 1-ter-butílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-metil-piperidin-1,3-dicarboxílico

1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-metil-piperidin-1,3-dicarboxílico (240 mg, 0,5 mmol) se disuelve en THF (4 mL) a temperatura ambiente. Solución acuosa 1 M de LiOH (4 mL, 4 mmol) luego se añade y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se acidifica con solución HCl 1 M (5 mL). La suspensión resultante se extrae dos veces con DCM (10 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido blanquecino; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,91 min; [M+H]⁺ = 465,91.

5.01g: éster ter-butílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-dimetilcarbamoil-3-metil-piperidin-1-carboxílico

Una solución de éster 1-ter-butílico de ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-metil-piperidin-1,3-dicarboxílico (200 mg, 0,43 mmol) en DMF (6 mL) se trata con dimetilamina solución 2 M en THF (0,277 mL, 0,554 mmol) y DIPEA (0,158 mL, 0,924 mmol). A continuación, HATU (193 mg, 0,508 mmol) se añade y la reacción se agita durante la noche. DMF se evapora y el producto crudo se extrae en DCM (10 mL) y se extrae tres veces con solución de NaHCO₃ sat. (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (20 mL), se secan sobre sodio sulfato, se filtran y se evaporan para obtener el producto en forma de un aceite ligeramente anaranjado, usado como producto crudo para la siguiente etapa. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,97 min; [M+H]⁺ = 493,11.

5.01h: dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-metil-piperidin-3-carboxílico

El éster ter-butílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-dimetilcarbamoil-3-metil-piperidin-1-carboxílico (135 mg, 0,27 mmol) se disuelve en MeOH (5 mL) a temperatura ambiente. Una solución 4 M de HCl en dioxano (0,068 mL, 0,274 mmol) se añade y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra, se disuelve en DCM (10 mL) y se trata con NaHCO₃ ac. sat. (10 mL). La capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se evapora. El compuesto crudo del título se obtiene; LC-MS A: t_R = 0,64 min; [M+H]⁺ = 393,15.

Preparación de bloques de construcción de piperidinas sustituidas de la estructura 1 usados como intermediarios en la preparación de ejemplos 5.002

Análogamente al ejemplo BB-5.01, se prepara la siguiente amida:

BB-5.02 ((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-metil-piperidin-3-carboxílico5.02a: éster ter-butílico del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-metil-3-((R)-1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 5.01g descrito con anterioridad usando éster 1-ter-butílico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-metil-piperidin-1,3-dicarboxílico y ((R)-1-piridin-2-il-etil)-amina; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,78min; [M+H]⁺ = 570,12.

5.02: ((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-metil-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción 5.01h descrito con anterioridad por tratamiento con éster ter-butílico de ácido (3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-metil-3-((R)-1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico con HCl 4 M en dioxano; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,56 min; [M+H]⁺ = 470,09.

Ejemplo 5.001: ((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-metil-piperidin-3-carboxílico

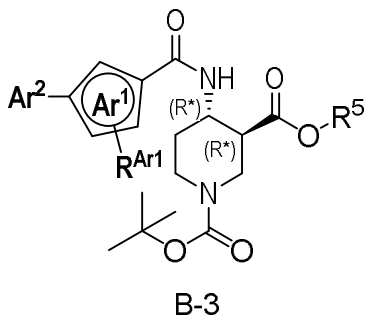
Una solución de ((R)-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-metil-piperidin-3-carboxílico, ciclohexanona (0,046 mL, 0,45 mmol) y AcOH (0,032 mL, 0,56 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente se trata por triacetoxiborhidruro de sodio (149 mg, 0,67 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con DCM (5 mL) y se lava con NaHCO₃ ac. sat. (10 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El residuo crudo se purifica por LC-MS prep. en condiciones básicas. El compuesto del título se obtiene en forma de un polvo incoloro. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,69 Min; [M+H]⁺ = 552,15.

Ejemplo 5.002: rac-(3R*,4R*)-1-Ciclohexil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-metil-piperidin-3-carboxílico dimetilamida del ácido

El compuesto del título se prepara de acuerdo con Ejemplo 5.001 descrito con anterioridad por tratamiento con dimetilamida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-metil-piperidin-3-carboxílico con ciclohexanona; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+ = 475,13$.

Bloques de construcción:

5 Preparación de bloques de construcción de la estructura **B-3**



BB-6.01: 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

6.01a: 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido 4-Amino-5,6-dihidro-2H-piridin-1,3-dicarboxílico

- 10 Una solución de 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido 4-oxo-piperidin-1,3-dicarboxílico (10 g, 36,9 mmol), en MeOH (140 mL) se trata con solución 7 N de amoníaco en MeOH (25 mL, 1,14 mol) y la solución resultante se calienta a reflujo durante 18 h. La mezcla luego se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo se extrae en DCM (100 mL) y se lava dos veces con agua (2 X 100mL) y salmuera (2 X 100 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo en forma de un sólido amarillo. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,83$ min; $[M+H-t-Bu]^+ = 202,27$.

6.01b: Mezcla de 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido rac-(3R*,4R*)-4-amino-piperidin-1,3-dicarboxílico y 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido rac-(3S*,4R*)-4-amino-piperidin-1,3-dicarboxílico

- 20 NaBH₄ (1,73 g, 45,7 mmol) se disuelve en THF (100 mL) y la solución resultante se enfría hasta -18 °C. TFA (13 mL, 169 mmol) se añade durante 20 min. a -14 °C a -18 °C. Una solución de 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido 4-amino-5,6-dihidro-2H-piridin-1,3-dicarboxílico crudo (9,53 g, 33,9 mmol) en THF (15 mL) se añade gota a gota durante 10 min. La reacción se deja calentar hasta 0 °C durante 15 min y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Agua (50 mL) se vierte en la mezcla de reacción y la agitación se continúa durante 10 min. El pH de la solución resultante se lleva a pH = 11 con NaOH acuoso 10 N. La mezcla se extrae con DCM (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 X 100 mL), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan. El producto se obtiene en forma de una mezcla cis-trans de productos, en forma de una espuma amarilla: LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,55$ min; $[M+H]^+ = 259,34$ y $0,58$ min; $[M+H]^+ = 259,5$.

6.01c: Mezcla de 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido rac-(3S*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico y 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

- 30 A una solución de 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido rac-(3R*,4R*)-4-amino-3-metil-piperidin-1,3-dicarboxílico y 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido rac-(3S*,4R*)-4-amino-piperidin-1,3-dicarboxílico (7,1 g, 23,6 mmol) en DCM (75 mL) a temperatura ambiente se añade ácido 5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxílico (6,673 g, 29,1 mmol). DIPEA (9,98 mL, 58,3 mmol) luego se añade seguido por T₃P solución al 50% en DCM (34,7 mL, 58,3 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 h 30 a temperatura ambiente. El pH de la solución resultante se lleva a pH = 11 con NaOH acuoso 1 N y la mezcla se lava dos veces con solución ac. 1 N de NaOH (2 X 100 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida para suministrar a mezcla de productos cis-trans (mezcla 4:1) en forma de un sólido beige. LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,07$ Min; $[M+H]^+ = 465,94$ y $t_R = 1,10$ Min; $[M+H]^+ = 465,94$.

- 40 El isómero cis puro 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido rac-(3S*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico se obtiene por suspensión de la mezcla cis-trans en MeOH y luego se filtra. LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,07$ Min; $[M+H]^+ = 465,96$.

6.01d: 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

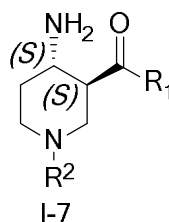
Solución al 25% en peso de metóxido de sodio en MeOH (7,43 mL, 0,0325 mol) se añade a MeOH (15 mL) y acetato de metilo (3,9 mL, 0,0488 mol). La mezcla se calienta a reflujo durante 30 min y se enfrió hasta temperatura ambiente.

A continuación, la mezcla de 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido rac-(3S*,4R*)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-metil-piperidin-1,3-dicarboxílico y 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-metil-piperidin-1,3-dicarboxílico (8,37 g, 16,3 mmol) se suspende bajo nitrógeno en MeOH seco (10 mL) y la suspensión resultante se inyecta en la solución de NaOMe preparada previamente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se trata con NaHCO₃ ac. sat. (10 mL) y MeOH se evapora a presión reducida. DCM (25 mL) se añade al residuo. La fase orgánica se separa y la capa acuosa se extrae 3x con DCM (3 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El residuo crudo se tritura con MeCN (10 mL) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. LC-MS procedimiento A: t_R = 1,07 Min; [M+H]⁺ = 465,94.

10 Procedimiento general I para la síntesis de piperidinas de la fórmula (I)

Bloques de construcción:

Preparación de bloques de construcción de la estructura I-7



15 **BB 7.01: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-Amino-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico**

7.01a: 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3R,4S)-4-Benciloxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico

N-(Benciloxicarbonilo)succinimida (12,2 g, 48,1 mmol) se añade a una solución de 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3R,4S)-4-amino-piperidin-1,3-dicarboxílico (13,1 g, 48,1 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 10 min a 0 °C y luego a temperatura ambiente durante 2 h. THF se evapora y el residuo se extrae en DCM (100 mL). La mezcla se lava con NaHCO₃ sat. ac. (100 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca a HV para suministrar el producto crudo en forma de un aceite amarillento. LC-MS procedimiento A t_R = 1,01 min; [M+H]⁺ = 407,15.

7.01b: 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3S,4S)-4-Benciloxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico

Una solución de etóxido de sodio al 21% en peso en EtOH (77,4 mL, 0,0465 mol) se añade a EtOH (100 mL) y acetato de etilo (14,1 mL, 0,139 mol). La mezcla se calienta a reflujo durante 30 min y se enfría hasta temperatura ambiente. Una suspensión de 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3R,4S)-4-benciloxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico en etanol seco (20 mL) se añade gota a gota a la solución de NaOEt a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se trata con agua (10 mL) y EtOH se evapora a presión reducida. Agua (100 mL) se añade y el pH de la solución se ajusta a 5 por tratamiento con HCl acuoso 2 N, se añade al residuo. La fase acuosa se extrae 3x con DCM (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se filtran. La evaporación del solvente da el compuesto crudo del título en forma de un aceite amarillento, se contamina por 15% del ácido 7.01c. LC-MS procedimiento A: t_R = 1,01 Min; [M+H]⁺ = 407,13.

7.01c: éster 1-ter-butílico del ácido (3S,4S)-4-Benciloxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico

1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3S,4S)-4-Benciloxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico 7.01b (4,07 g, 10 mmol) se disuelve en THF (50 mL) a temperatura ambiente. Solución acuosa 1 M de NaOH (20 mL, 20 mmol) se añade y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se acidifica a aproximadamente pH = 3 con una solución 2 M de HCl (11 mL, 21 mmol) y se evapora. La suspensión resultante se extrae dos veces con DCM (2 X 50 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el solvente se evapora para dar el compuesto del título; LC-MS procedimiento A t_R = 0,86 min; [M+H]⁺ = 379,18.

40 7.01d: éster ter-butílico del ácido (3S,4S)-4-Benciloxicarbonilamino-3-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico

Una solución de éster 1-ter-butílico del ácido (3S,4S)-4-benciloxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico (4,26 g, 11,3 mmol) en DMF (40 mL) se trata con 1-(pirimidin-2-il)ciclopropan-1-amina, clorhidrato (2,17 g, 12,4 mmol), DIPEA (10,2 mL, 58,5 mmol) y HATU (5,136 g, 13,5 mmol). La mezcla se agita 2 h a temperatura ambiente. Solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) y DCM (80 mL) se añade y la fase acuosa se extrae con DCM (2 x 70 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica por HPLC preparativa usando condiciones básicas. El compuesto del título se obtiene en forma de una espuma amarillenta. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,89 Min; [M+H]⁺ = 496,11.

7.01e: éster bencílico de ácido [(3S,4S)-3-(1-Pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbámico

El éster ter-butilico del ácido (3S,4S)-4-Benciloxicarbonilamino-3-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico (2622 mg, 5,29 mmol) en MeOH (35 mL) se trata con HCl 4 M en dioxano (10,6 mL, 42,3 mmol). La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 2 h. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se seca bajo HV para dar el compuesto crudo del título; LC-MS procedimiento D t_R = 0,56 min; $[M+H]^+$ = 396,07.

7.01f: éster bencílico del ácido [(3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-3-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbámico

A una solución de éster bencílico del ácido [(3S,4S)-3-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbámico (3,06 g, 7,09 mmol) en DCM (100 mL) a temperatura ambiente se añade ciclopropanecarboxaldehído (0,54 mL, 7,09 mmol) seguido por DIPEA (3,64 mL, 21,3 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (3,96 g, 17,7 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche. La mezcla de reacción se trata con NaHCO₃ ac. sat. (100 mL) y la suspensión resultante se extrae dos veces con DCM (2 X 100 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El producto crudo se purifica por Prep HPLC usando condiciones básicas. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido amarillento claro. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,63 Min; $[M+H]^+$ = 450,17.

7.01: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-Amino-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico

Un recipiente se purga con nitrógeno, luego se carga con Pd/C 10% (50% húmedo) (160 mg, 1,5 mmol) y MeOH seco (10 mL) se añade. Una suspensión purgada con nitrógeno de éster bencílico del ácido [(3S,4S)-1-ciclopropilmetil-3-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbámico (1349 mg, 3 mmol) en MeOH seco (20 mL) se añade a la suspensión de Pd. La atmósfera se intercambia con hidrógeno y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica por HPLC preparativa usando condiciones básicas. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido amarillento claro. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,34 Min; $[M+H]^+$ = 316,34.

BB 7.02: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Amino-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico7.02a: 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido rac-(3R*,4S*)-4-Benciloxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 7.01a a partir del bloque de construcción 1-ter-butil éster 3-metil éster del ácido rac-(3S*,4R*)-4-amino-piperidin-1,3-dicarboxílico. LC-MS procedimiento A t_R = 1,00 min; $[M+H]^+$ = 393,26.

7.02b: 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Benciloxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 7.01b a partir del bloque de construcción 7.0a. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,96 Min; $[M+H]^+$ = 393,23.

7.02c: éster 1-ter-butilico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Benciloxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 7.01c a partir del bloque de construcción 7.02b; LC-MS procedimiento A t_R = 0,86 min; $[M+H]^+$ = 379,25.

7.02d: éster ter-butilico del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Benciloxicarbonilamino-3-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 7.01d a partir del bloque de construcción 7.02c; LC-MS procedimiento A: t_R = 0,88 Min; $[M+H]^+$ = 496,25.

7.02e: éster bencílico del ácido rac-[(3R*,4R*)-3-(1-Pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbámico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 7.01e a partir del bloque de construcción 7.02d. LC-MS procedimiento D t_R = 0,56 min; $[M+H]^+$ = 396,27.

7.02f: éster bencílico del ácido rac-[(3R*,4*)-1-Ciclopropilmetil-3-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbámico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 7.01f a partir del bloque de construcción 7.02e. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,66Min; $[M+H]^+$ = 450,09.

7.02: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-Amino-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 7.01 a partir del bloque de construcción 7.02f. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,37 Min; $[M+H]^+$ = 316,29.

Ejemplo 7.001: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[4-fluoro-5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

A una solución de (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-Amino-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol) en DMF (5 mL) se añade ácido 4-fluoro-5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico (35,7 mg, 0,08 mmol). DIPEA (0,067 mL, 0,396 mmol) luego se añade seguido por HATU (72,3 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 21 h a temperatura ambiente. Hasta 0,28 mmol de una solución 2 M de HCl se añade a la mezcla cruda para disolver el precipitado y la solución transparente se purifica directamente por LC-MS prep. con el procedimiento E. LC-MS QC procedimiento: $t_R = 0,60$ min; $[M+H]^+ = 523,1$.

Los compuestos de los Ejemplos de referencia 7.002 a 7.016b enumerados en la Tabla 5 siguiente se preparan por aplicación de uno de los procedimientos generales I o J mencionados más abajo a los bloques de construcción BB-7.01 - BB-7.02 acoplados con el respectivo ácido carboxílico o éster de la estructura A-4 ($L^1 = OH$ u O-alquilo), que es asequible en comercios o se preparan de acuerdo con / por analogía a los procedimientos descrito con anterioridad.

Los compuestos enantioméricamente puros se obtienen usando uno de los procedimientos de cromatografía preparativa quiral antes mencionados.

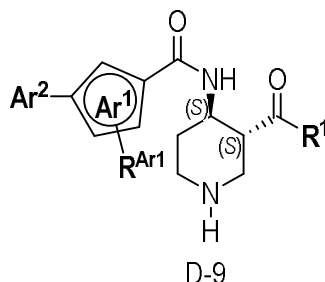
Tabla 5: Ejemplos de referencia 7.002-7.016

Ejemplo de referencia a N.º	Nombre de la sustancia	LC-MS	
		t_R (min)	Masa hallada $[M+H]^+$
7,002	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-o-tolil-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,60	501,4
7,003	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(3,4-dimetil-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,70	515,1
7,004	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	1,0	523,2
7,005	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-dimetil-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,70	515,1
7,006	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,60	523,1
7,007	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(4-fluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	505
7,008	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,5	524
7,009	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(4-Ciano-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico	0,5	512
7,010	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[4-(2,4-difluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	523,4
7,011	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	523
7,012	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[1-(2,4,6-trifluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	1,0	541,4
7,013	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(3,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	523
7,014	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[3-(2,4-difluoro-fenil)-isotiazol-5-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	539
7,015	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isotiazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	539,1
7,016	(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico	0,6	540,1

Procedimiento general I para la síntesis de piperidinas de la fórmula (I)

Bloques de construcción:

Preparación de bloques de construcción de la estructura **D-9**



BB 8.01: (1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

5 8.01a: 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3R,4S)-4-[[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

10 A una solución de 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3R,4S)-4-amino-piperidin-1,3-dicarboxílico (1400 mg, 5,14 mmol) en DMF (50 mL) a temperatura ambiente se añade ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1157 mg, 5,14 mmol). DIPEA (4,67 mL, 26,7 mmol) luego se añade seguido por HATU (2346 mg, 6,17 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. El producto crudo mezcla se purifica por LC-MS prep. en condiciones básicas. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido amarillo pálido. LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,01$ Min; $[M+H]^+ = 480,11$.

8.01b: 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3S,4S)-4-[[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

15 A una solución de 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3R,4S)-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico (1587 mg, 3,41 mmol) en EtOH (14,9 mL, 256 mmol) y EtOAc (7,36 mL, 75 mmol) se añade en una porción metóxido de sodio en polvo (776 mg, 13,6 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutraliza con NH_4Cl sat. ac. (200 mL) y se extrae dos veces con DCM (2 x 250 mL). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El producto crudo se purifica por LC-MS prep. en condiciones básicas. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,98$ Min; $[M+H]^+ = 480,13$.

8.01c éster 1-ter-butílico del ácido (3S,4S)-4-[[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

25 A una solución de 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3S,4S)-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico (1000 mg, 2,09 mmol) en THF (30 mL) se añade NaOH 1 M (7 mL, 6,26 mmol). La mezcla se agita durante 4 h a temperatura ambiente. 2 M HCl (3,7 mL, 6,47 mmol, 3,1 eq) se añade para alcanzar un pH 3 y THF se evapora hasta sequedad.

El sólido blanco se seca a alto vacío durante la noche. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 451,8$.

30 8.01d: éster ter-butílico de ácido (3S,4S)-4-[[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-3-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico

35 Una solución de (3S,4S)-4-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico 1-ter-butil éster (500 mg, 1,11 mmol) en DMF (12 mL) se trata con 1-(piridin-2-il)ciclopropan-1-amina diclorhidrato (226 mg, 1,11 mmol), DIPEA (1,01 mL, 5,76 mmol) y HATU (5,35 mg, 1,33 mmol). La mezcla se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Solución saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) y DCM (20 mL) se añaden y la fase acuosa se extrae dos veces con DCM (2 x 20 mL), se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan. El producto crudo se purifica por HPLC preparativa usando condiciones básicas. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido blanco. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,77$ Min; $[M+H]^+ = 568,29$.

40 8.01: (1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

45 El éster ter-butílico del ácido (3S,4S)-4-[[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-3-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico (205 mg, 0,361 mmol) se disuelve en dioxano (8 mL) a temperatura ambiente. Una solución 4 M de HCl en dioxano (1 mL, 4 mmol) se añade y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra. El sólido blanco se seca a alto vacío durante la noche LC-MS A: $t_R = 0,50$ min; $[M+H]^+ = 467,83$.

BB 8.02: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

8.02a: 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3R,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

- 5 El compuesto del título se prepara por tratamiento de 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3R,4S)-4-amino-piperidin-1,3-dicarboxílico y sal de litio de ácido 5-(2,4-Difluoro-fenil)-oxazol-2-carboxílico de acuerdo con el procedimiento 8,01a. LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,07$ Min; $[M+H]^+ = 480,16$.

8.02b: 1-ter-butil éster 3-etil éster del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

- 10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 8.01b, a partir del bloque de construcción 8,02a; LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,04$ Min; $[M+H]^+ = 480,16$.

8.02c éster 1-ter-butílico del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

- 15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 8,01c, a partir del bloque de construcción 8.02b; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 452,18$.

8.02d: éster ter-butílico del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-3-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico

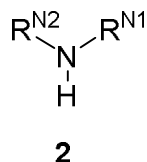
El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 8,01d, a partir de 8,02c y 1-(pirimidin-2-il)ciclopropan-1-amina, clorhidrato; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,93$ Min; $[M+H]^+ = 569,24$.

- 20 8.02: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico, clorhidrato

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 8.01 descrito con anterioridad, a partir del bloque de construcción 2.04c; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+ = 469,16$.

Bloques de construcción:

- 25 Preparación de aminas de la estructura 2

**BB-9.01 1-(1-Oxi-pirimidin-2-il)-ciclopropilamina, clorhidrato**

9.01a: éster ter-butílico del ácido [1-(1-Oxi-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-carbámico

- 30 A una solución de éster ter-butílico del ácido (1-Pirimidin-2-il-ciclopropil)-carbámico (200 mg, 0,834 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C se añade en porciones ácido 3-cloroperbenzoico (226 mg, 0,917 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se diluye con DCM (20 mL) y se lava con NaHCO₃ ac. sat. (20 mL). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El producto crudo se purifica por HPLC preparativa usando condiciones básicas. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido blanco. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,77$ Min; $[M+H]^+ = 568,29$
- 35 para dar el compuesto del título en forma de un polvo amarillento; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,60$ min; $[M+H]^+ = 252,27$.

9.01: 1-(1-Oxi-pirimidin-2-il)-ciclopropilamina clorhidrato

- 40 El éster ter-butílico del ácido [1-(1-Oxi-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-carbámico (74 mg, 0,29 mmol) se disuelve en MeOH (3 mL) a temperatura ambiente. Una solución 4 M de HCl en dioxano (0,44 mL, 1,77 mmol) se añade y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Los solventes se evaporan para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillento; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,21$ min; $[M+H]^+ = 152,31$.

Ejemplos de referencia adicionales**Ejemplo de referencia 1**

(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[(5-Ciclopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 7.001 a partir del bloque de construcción 7.02 y ácido 5-ciclopropil-isoxazol-3-carboxílico. LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,61$ Min; $[M+H]^+ = 451,27$.

SFC preparativa quiral de (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4R*)-4-[(5-ciclopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico usando una columna ChiralPak IC, 5 μ m, 4,6 x250 mm; con una mezcla de A (CO₂) y B (DCM/ MeOH/ DEA 50:50:01)) como eluyente da ambos enantiómeros:

Compuesto de referencia 1a: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R,4R)-4-[(5-Ciclopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico o (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[(5-ciclopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico

HPLC quiral $t_R = 1,80$ min.; QC LC-MS procedimiento : $t_R = 0,5$ min; $[M+H]^+ = 451$;

IC₅₀: > 10000 nM.

Compuesto de referencia 1b: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R,4R)-4-[(5-Ciclopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico o (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[(5-ciclopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico

HPLC quiral $t_R = 2,48$ min.; QC LC-MS procedimiento : $t_R = 0,5$ min; $[M+H]^+ = 451,3$;

IC₅₀: > 10000 nM.

Ejemplo de referencia 2

(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico y (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

Etapas 1: éster 1-ter-butílico del ácido rac-(3R*,4S*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1,3-dicarboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01c, a partir del bloque de construcción 6.01c por tratamiento con NaOH en THF/H₂O, seguido por aq. HCl; LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 452,22$.

Etapas 2: éster ter-butílico del ácido rac-(3R*,4S*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-3-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01d, a partir de la etapa 1 y 1-(pirimidin-2-il)ciclopropan-1-amina, clorhidrato; LC-MS procedimiento A: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 569,33$.

Etapas 3: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4S*)-4-[[5-(2,4-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento 2.01, a partir de la etapa 2; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+ = 469,14$.

Etapas 4: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4S*)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento D, a partir de la etapa 3; LC-MS procedimiento A: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+ = 523,18$.

HPLC preparativa quiral de (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido rac-(3R*,4S*)-1-ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico usando una columna ChiralPak IC, 5 μ m, 4,6x250 mm; con una mezcla de A (10% de Heptano, 0,05% de DEA)) y B (90% de EtOH, 0,05% de DEA) como eluyente y un flujo de 1,2 mL/min. HPLC quiral: da ambos enantiómeros:

Ejemplo de referencia 2a: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3R,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

HPLC quiral $t_R = 12,01$ min.; QC LC-MS procedimiento : $t_R = 0,7$ min; $[M+H]^+ = 523,1$;

IC₅₀: > 10000 nM.

Ejemplo de referencia 2b: (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4R)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluorofenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico

HPLC quiral t_R = 18,35 min.; QC LC-MS procedimiento : t_R = 0,7 min; $[M+H]^+$ = 523,4;

IC₅₀: 2250 nM.

5 Ejemplo de referencia 3

(3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-fenil-isoxazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida

10 Ejemplo de referencia 3 se prepara de acuerdo con ejemplo 7,001, a partir de (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-amino-1-ciclopropilmetil-piperidin-3-carboxílico y ácido 4-fenil-isoxazol-3-carboxílico. LC-MS procedimiento A: t_R = 0,66 min; $[M+H]^+$ = 487,13.

IC₅₀: 1330 nM.

La Tabla 6 resume los datos de caracterización de RMN de compuestos de ejemplo de referencia particulares.

Tabla 6: Datos de ¹H RMN de compuestos de ejemplo de referencia particulares

Ejemplo de ref.	Desplazamiento químico (δ) en parte por millón (ppm)	Solvente
1,004	(400 MHz) δ 8,72 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,08 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 1H), 3,78 - 3,72 (m, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 1H), 2,93 - 2,81 (m, 4H), 2,29 - 2,19 (m, 3H), 1,90 - 1,68 (m, 9H), 1,61 - 1,54 (m, 2H), 1,20 - 1,15 (m, 5H).	DMSO-d6
1,095	(400 MHz) δ 8,93 (s, 1H), 8,54 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 3,25 - 3,17 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,88 - 2,81 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,32 - 2,16 (m, 3H), 1,80 - 1,72 (m, 5H), 1,63 - 1,55 (m, 2H), 1,18 - 1,14 (m, 5H).	DMSO-d6
1,107	(400 MHz) δ : 8,80 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J=9,2, 9,2$ Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,38 - 4,31 (m, 1H), 4,17 - 4,11 (m, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 1H), 3,83 - 3,69 (m, 2H), 3,02 - 2,96 (m, 2H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,27 (dd, $J=6,4, 12,7$ Hz, 1H), 2,19 - 1,98 (m, 5H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 1,69 - 1,59 (m, 1H), 0,83 (dd, $J=6,2, 6,2$ Hz, 1H), 0,48 - 0,44 (m, 2H), 0,10 - 0,05 (m, 2H).	DMSO-d6
1,113b	(400 MHz) δ : 8,57 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,14 (d, $J=1,2$ Hz, 2H), 3,95 - 3,87 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,97 (d, $J=11,2$ Hz, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,21 - 2,17 (m, 2H), 2,13 - 1,95 (m, 2H), 1,82 (dd, $J=3,4, 13,0$ Hz, 1H), 1,57 - 1,48 (m, 1H), 1,11 (s, $J=5,1$ Hz, 6H), 0,87 - 0,77 (m, 1H), 0,45 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 0,09 - 0,05 (m, 2H).	DMSO-d6
1,118a	(400 MHz) δ : 8,99 (s, 1H), 8,57 - 8,47 (m, 2H), 8,22 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 4,93 - 4,87 (m, 1H), 4,06 - 4,01 (m, 1H), 2,95 - 2,91 (m, 2H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,15 - 1,97 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 2H), 1,59 - 1,45 (m, 5H), 1,34 - 1,27 (m, 2H), 1,23 (s, 1H), 1,17 - 1,13 (m, 3H).	DMSO-d6
1,189	(400 MHz) δ : 8,43-8,51 (m, 4 H), 7,99 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,92 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,66 (dd, $J_1 = 2,2$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,18 (t, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 3,99 (m, 1H), 2,70-3,18 (m, 3 H), 1,80-2,23 (m, 6 H), 1,48 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H), 1,36-1,40 (m, 2 H), 1,16 (m, 1 H), 0,83 (m, 1H) 0,49-0,50 (m, 2 H), 0,10 (d, $J = 0,7$ Hz, 2 H).	DMSO-d6
2,019a	(400 MHz) δ : 8,72 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,08 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 3,19 - 3,15 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,98 - 2,92 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,51 (s, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 2H), 1,80 - 1,76 (m, 3H), 1,62 - 1,59 (m, 3H), 1,48 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 2H).	DMSO-d6
2,031	(400 MHz) δ : 8,73 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,09 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 3,20 - 3,14 (m, 2H), 3,06 (s, 3 H), 2,82-2,80 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 1,88 - 1,53 (m, 8H), 1,08 (d, $J=19,3$ Hz, 6H).	DMSO-d6

Ejemplo de ref.	Desplazamiento químico (δ) en parte por millón (ppm)	Solvente
2,073	(400 MHz) δ : 8,49-8,55 (m, 3 H), 8,44 (s, 1 H), 8,05-8,09 (m, 1 H), 7,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,57-7,60 (m, 1 H), 7,32-7,37 (m, 1 H), 7,16-7,19 (m, 2 H), 3,96 (dd, $J_1 = 4,2$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, 1 H), 2,92 (d, $J = 9,7$ Hz, 1 H), 2,74-2,80 (m, 2 H), 2,62-2,68 (m, 1 H), 2,32 (m, 1 H), 2,29 (s, 1 H), 2,17-2,19 (m, 1 H), 1,85-1,89 (m, 1 H), 1,46-1,56 (m, 1 H), 1,36-1,40 (m, 1 H), 1,09 (m, 2 H), 0,99 (d, $J = 6,5$ Hz, 6 H).	DMSO-d6
2,074	(400MHz) δ : 8,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,45-8,50 (m, 3 H), 8,08 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,34 (td, $J_1 = 2,2$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, 1 H), 7,16-7,19 (m, 2 H), 3,98 (dd, $J_1 = 3,6$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, 1 H), 2,92 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 2,63-2,82 (m, 3 H), 1,74-1,99 (m, 7 H), 1,46-1,65 (m, 4 H), 1,35-1,39 (m, 1 H), 1,06-1,10 (m, 2 H).	DMSO-d6
3,003b	(500 MHz) δ : 9,26 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 8,18-8,13 (m, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,39 (td, $J_1=8,3$ Hz, $J_2=2,1$ Hz, 1 H), 4,10 (m, 1 H), 3,21-3,15 (m, 1 H), 3,07 (s, 3 H), 2,90-2,78 (m, 2 H), 2,76 (s, 3 H), 2,38-2,25 (m, 2 H), 2,17 (t, $J=11,2$ Hz, 1 H), 1,85-1,82 (m, 1 H), 1,76-1,68 (m, 4 H), 1,63-1,56 (m, 2 H), 1,30-1,15 (m, 4 H), 1,07 (m, 1 H).	DMSO-d6
3,015	(400 MHz) δ : 8,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,32 (d, $J = 4,6$ Hz, 1 H), 7,99-7,93 (m, 1 H), 7,78 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,34-7,20 (m, 3 H), 7,01-6,98 (m, 1 H), 4,05-4,02 (m, 1 H), 3,11-3,01 (m, 2 H), 2,86-2,80 (m, 1 H), 2,51 (s), 2,29-2,01 (m, 4 H), 1,85-1,82 (m, 1 H), 1,68-1,64 (m, 1 H), 1,49-1,44 (m, 1 H), 1,31 (m, 1 H), 0,87-0,82 (m, 1 H), 0,48 (m, 2 H), 0,09 (m, 2 H).	DMSO-d6
3,019	(400 MHz) δ : 9,35 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,15 - 8,07 (m, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,93 - 2,80 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,34 - 2,12 (m, 3H), 1,87 - 1,81 (m, 1H), 1,76 - 1,72 (m, 4H), 1,65 - 1,52 (m, 2H), 1,24 - 1,18 (m, 4H), 1,14 - 1,04 (m, 1H).	DMSO-d6
4,005	(400 MHz) δ : 8,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,58-7,56 (m, 1 H), 7,33 (td, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 1,9$ Hz, 1 H), 7,09 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 4,12-4,03 (m, 1 H), 3,13 (td, $J_1 = 10,7$ Hz, $J_2 = 3,3$ Hz, 1 H), 3,06 (s, 3 H), 2,88-2,77 (m, 5 H), 2,38-2,12 (m, 2 H), 1,83 (dd, $J_1 = 12,5$ Hz, $J_2 = 3,9$ Hz, 1 H), 1,73 (d, $J = 7,3$ Hz, 4 H), 1,57 (m, 2 H), 1,25-1,02 (m, 6 H).	DMSO-d6
4,032	(400 MHz) δ : 8,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 8,05-8,11 (m, 1 H), 7,59-7,62 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,14-7,21 (m, 2 H), 3,94-4,04 (m, 1 H), 3,32-3,40 (m, 1 H), 3,13-3,19 (m, 1 H), 2,95-3,03 (m, 1 H), 2,67-2,77 (m, 1 H), 2,45-2,60 (m, 19 H), 2,16-2,27 (m, 2 H), 2,09-2,14 (m, 1 H), 1,98-2,04 (m, 1 H), 1,84-1,90 (m, 1 H), 1,55-1,66 (m, 1 H), 1,48-1,52 (m, 1 H), 1,35-1,40 (m, 1 H), 1,04-1,14 (m, 2 H), 0,81-0,89 (m, 1 H), 0,45-0,52 (m, 2 H), 0,04-0,14 (m, 2 H).	DMSO-d6
4,033	(400 MHz) δ : 8,76 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 3,99 - 3,89 (m, 1H), 3,07 - 2,99 (m, 2H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,24 - 2,16 (m, 2H), 2,12 - 1,98 (m, 2H), 1,88 - 1,82 (m, 1H), 1,62 - 1,55 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 0,86 - 0,82 (m, 1H), 0,51 - 0,45 (m, 2H), 0,10 - 0,05 (m, 2H).	DMSO-d6
4,052	(400 MHz) δ : 8,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,48-8,51 (m, 3 H), 8,08 (m, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,16-7,20 (m, 2 H), 4,00 (d, $J = 11,8$ Hz, 1 H), 3,15-3,18 (m, 1 H), 3,0 ₀₋₃ ,03 (m, 1 H), 2,72-2,78 (m, 3 H), 2,32 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 2,21 (m, 1 H), 1,84-1,87 (m, 1 H), 1,62-1,65 (m, 1 H), 1,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 1,35-1,39 (m, 1 H), 0,99-1,10 (m, 4 H), 0,66-0,70 (m, 2 H).	DMSO-d6
4,055	(400 MHz) δ : 8,94-9,02 (m, 2 H), 8,81 (d, $J = 0,7$ Hz, 1 H), 8,34 (m, 1 H), 8,09-8,14 (m, 2 H), 7,59-7,60 (m, 1 H), 7,26-7,37 (m, 3 H), 4,18 (s, 1 H), 3,26-3,46 (m, 7 H), 1,96-1,98 (m, 1 H), 1,47-1,52 (m, 2 H), 1,15-1,19 (m, 2 H), 1,00-1,03 (m, 1 H), 0,56-0,58 (m, 2 H), 0,25-0,25 (m, 2 H).	DMSO-d6
4,081	(400 MHz) δ : 8,88 (s, 1 H), 8,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,48 (s, 2 H), 8,06-8,12 (m, 1 H), 7,57-7,63 (m, 1 H), 7,35 (td, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,3$ Hz, 1 H), 7,12 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 4,00-4,03 (m, 1 H), 3,34 (s, 4 H), 2,99-3,08 (m, 2 H), 2,68-2,72 (m, 1 H), 2,01-2,25 (m, 4 H), 1,81-1,85 (m, 1 H), 1,61-1,62 (m, 1 H), 1,05-1,30 (m, 1 H), 0,74-0,86 (m, 3 H), 0,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 0,08 (s, 2 H).	DMSO-d6
4,101	(400 MHz) δ : 8,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 8,50 (d, $J = 4,7$ Hz, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 8,05-8,11 (m, 1 H), 7,57-7,63 (m, 1 H), 7,32-7,36 (m, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 3,90-4,00 (m, 1 H), 3,3 ₀₋₃ ,38 (m, 3 H), 3,12-3,18 (m, 1 H), 2,97-3,03 (m, 1 H), 2,68 (ddd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 6,3$ Hz, 1 H), 2,51 (s, 46 H), 2,18-2,23 (m, 1 H), 2,08-2,14 (m, 1 H), 1,86-1,93 (m, 1 H), 1,47-1,57 (m, 2 H), 1,36-1,40 (m, 1 H), 1,05-1,15 (m, 11 H).	DMSO-d6
4,102	(400 MHz) δ : 8,59-8,63 (m, 3 H), 8,04-8,10 (m, 2 H), 7,61 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,56-7,59 (m, 1 H), 7,31-7,35 (m, 1 H), 7,25 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 3,87 (d, $J = 11,9$ Hz, 1 H), 3,34 (s, 2 H), 2,96-3,01 (m, 1 H), 2,67-2,71 (m, 2 H), 2,19 (d, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 1,97-2,05 (m, 1 H), 1,82-1,86 (m, 1 H), 1,51-1,58 (m, 6 H), 0,81-0,83 (m, 1 H), 0,45-0,48 (m, 2 H), 0,07 (q, $J = 4,7$ Hz, 2 H).	DMSO-d6

II. Ensayos biológicos

Ensayo in vitro

El efecto antagonista de los compuestos de fórmula (I) sobre el receptor CXCR7 se determina de acuerdo con el siguiente procedimiento experimental.

- 5 El ensayo está utilizando la línea celular Tango CXCR7-*bla* U2OS de invitrogen. Estas células contienen el receptor CXCR7 de quimioquina humana unido a un sitio de proteasa TEV y un factor de transcripción Gal4-VP16 integrado de manera estable en la línea celular parenteral Tango GPCR-*bla* U2OS. Esta línea celular progenitora expresa de forma estable una proteína de fusión beta-arrestina/TEV proteasa y el gen indicador beta-lactamasa bajo el control de un elemento de respuesta UAS. Después de la unión del ligando y la activación del receptor, la molécula de beta-arrestina
- 10 marcada con proteasa se recluta en CXCR7 que está unido en el extremo C-terminal por un sitio de escisión de proteasa a un factor de transcripción. La proteasa escinde el factor de transcripción de CXCR7, que se transloca al núcleo y activa la expresión de beta-lactamasa. Un sustrato permitido para FRET permite detectar la expresión de beta-lactamasa.

- 15 Las células de Tango CXCR7-*bla* U2OS se desprenden de las placas de cultivo con tripsina-EDTA 0,05% y se recogen en medio de crecimiento (McCoy 5A 90% (v/v), FCS 10% dializado (v/v), NEAA 0,1 mM y HEPES 25 mM PH 7,3), piruvato de sodio 1 mM, P/S 1% (v/v), Higromicina 50 µg/ml, geneticina 100 µg/ml, zeocina 200 µg/ml), se centrifuga y resuspende en medio de ensayo (McCoy 5A 90% V), FCS 1% dializado (v/v), NEAA 0,1 mM, HEPES 25 mM (pH 7,3), P/S 1% (v/v)). Se sembraron 10.000 células por pocillo (en 30 µl) en una placa de 384 pocillos (fondo transparente de paredes negras). La placa se incubaba a 37 °C/CO₂ 5% durante 24 horas. Los compuestos de ensayo se disuelven a
- 20 10 mM en DMSO y se diluyen en serie en DMSO a 500X de la concentración final para curvas de dosis respuesta. Los compuestos se diluyen después 1: 100 en medio de ensayo hasta 5X de la concentración final. Se añaden 10 µl/pocillo de compuestos diluidos a la placa de ensayo y se incubaba durante 15 minutos a 37 °C. Posteriormente se diluye CXCL12/SDF1- α en medio de ensayo a 5X de la concentración final (su valor de EC₈₀ para la activación del receptor) y se añaden 10 µl/pocillo a la placa de ensayo. El agonista lleva a la activación del receptor y, por tanto, al reclutamiento de b-arrestina. Los compuestos que actúan como antagonistas reducen esta activación. La placa se incubaba durante 22 horas a 37 °C. Se transfieren a la placa de ensayo 10 µl/pocillo de reactivo de detección (sustrato (LiveBLAzer™-FRET B/G (CCF4-AM) y la placa se incubaba durante 2 horas a temperatura ambiente protegida de la luz. Se determinan los recuentos de fluorescencia (Barrido 1: Ex 409/20 nm, Em 460/30 nm, Barrido 2: Ex 409/20 nm, Em 530/30 nm). La relación de emisión calculada se utiliza para la determinación de IC₅₀. Los valores de IC₅₀
- 25 calculados pueden fluctuar de acuerdo con el rendimiento del ensayo celular diario. Las fluctuaciones de este tipo son conocidas por los expertos en la técnica. Los valores medios de IC₅₀ de varias mediciones se dan como valores de media geométrica.
- 30

Tabla 7:

Ejemplo de ref. Nr	IC ₅₀ [nmol/l]	Ejemplo de ref. Nr	IC ₅₀ [nmol/l]	Ejemplo de ref. Nr	IC ₅₀ [nmol/l]	Ejemplo de ref. Nr	IC ₅₀ [nmol/l]
1,001	1	1,118a	75	2,016b	63	4,009	573
1,001a	0,3	1,119	146	2,017	73	4,01	6
1,001b	302	1,12	789	2,018	145	4,011	43
1,002	2	1,121	4	2,019	126	4,012	49
1,002a	359	1,121a	742	2,019a	44	4,013	145
1,002b	1	1,121b	2	2,02	248	4,014	363
1,003	564	1,122	10	2,021	293	4,015	783
1,004	764	1,122a	525	2,022	155	4,016	463
1,005	198	1,122b	17	2,023	37	4,017	114

(continuación)

Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]	Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]	Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]	Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]
1,006	414	1,123	15	2,023a	9	4,018	343
1,007	780	1,123a	4	2,023b	26	4,019	151
1,008	394	1,124	16	2,024	101	4,02	222
1,009	66	1,125	81	2,025	435	4,021	126
1,01	82	1,125a	30	2,026	249	4,022	369
1,011	282	1,126	49	2,027	745	4,023	69
1,012	58	1,127	360	2,028	60	4,024	56
1,013	238	1,128	124	2,029	60	4,025	439
1,014	289	1,129	105	2,03	74	4,026	15
1,015	429	1,129a	647	2,031	558	4,027	8
1,016	275	1,129b	35	2,032	192	4,028	32
1,017	489	1,13	140	2,033	132	4,029	2
1,018	317	1,131	102	2,034	87	4,03	1
1,019	145	1,132	410	2,035	121	4,031	4
1,02	198	1,133	594	2,036	165	4,032	3
1,021	282	1,134	266	2,037	161	4,033	0,3
1,022	198	1,135	592	2,038	99	4,034	255
1,023	743	1,136	202	2,039	83	4,035	56
1,024	118	1,137	919	2,04	475	4,036	127
1,025	51	1,138	816	2,045	114	4,037	280
1,026	627	1,138a	437	2,046	16	4,038	522
1,027	117	1,138b	83	2,047	145	4,039	393
1,028	916	1,139	50	2,048	501	4,04	86
1,029	315	1,139a	790	2,049	709	4,041	96

(continuación)

Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]	Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]	Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]	Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]
1,03	201	1,139b	29	2,05	15	4,042	74
1,031	855	1,14	358	2,051	42	4,043	158
1,032	154	1,141	379	2,052	267	4,044	75
1,033	591	1,142	472	2,053	26	4,045	164
1,034	772	1,143	719	2,054	138	4,046	290
1,035	520	1,144	178	2,055	49	4,047	318
1,036	693	1,145	363	2,056	48	4,048	247
1,037	295	1,146	904	2,057	50	4,049	148
1,038	490	1,147	443	2,058	347	4,05	21
1,039	492	1,148	769	2,059	169	4,051	356
1,04	7	1,149	276	2,06	4	4,052	24
1,041	91	1,15	155	2,061	41	4,053	1
1,042	532	1,151	554	2,062	23	4,054	1
1,043	843	1,152	569	2,062a	298	4,055	16
1,044	556	1,153	803	2,062b	14	4,056	64
1,045	565	1,154	54	2,063	219	4,057	13
1,046a	474	1,154a	46	2,064	84	4,058	90
1,047	127	1,155	315	2,065	1	4,059	61
1,048	275	1,156	92	2,066	359	4,06	60
1,049	10	1,156a	19	2,067	18	4,061	1
1,05	223	1,157	131	2,068	12	4,062	141
1,051	49	1,158	82	2,069	6	4,063	142
1,052	630	1,159	818	2,07	11	4,064	753
1,053	703	1,16	526	2,071	8	4,065	14
1,054	311	1,161	105	2,072	1	4,066	320

(continuación)

Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]	Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]	Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]	Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]
1,055	232	1,162	638	2,073	20	4,067a	20
1,056	4	1,163	953	2,074	25	4,067b	2
1,057	1	1,164	267	2,075	554	4,068	1
1,058	1	1,165	92	2,076	71	4,069	153
1,059	140	1,165a	43	2,077	112	4,07	73
1,06	727	1,165b	537	2,078	72	4,071	212
1,061	49	1,166	52	2,079	38	4,072	16
1,062	16	1,167	134	2,08	311	4,072a	8
1,063	107	1,168	728	2,081	118	4,073	173
1,064	968	1,169	5	2,082	342	4,074	27
1,065	567	1,17	16	2,083	777	4,075	2
1,066	16	1,170a	33	2,084	8	4,076	97
1,067	319	1,171	16	2,085	179	4,077	4
1,068	512	1,171a	7	2,086	111	4,078	64
1,069	556	1,171b	446	2,087	84	4,078b	15
1,07	559	1,172	72	2,088	45	4,079a	186
1,071	4	1,173	110	2,089	975	4,079b	18
1,072	32	1,174	36	2,09	3	4,08	46
1,073	118	1,175	673	2,091	62	4,080a	851
1,074	9	1,176	6	2,092	95	4,080b	15
1,075	44	1,176a	5	2,093	26	4,081	426
1,076	604	1,177	5	2,094	2	4,082	20
1,077	443	1,178	7	2,095	18	4,083	11
1,078	193	1,179	50	2,096	634	4,084	232
1,079	510	1,18	235	2,097	650	4,084b	77

(continuación)

Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]	Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]	Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]	Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]
1,08	564	1,181	104	2,098	94	4,085	61
1,081	118	1,182	218	2,099	343	4,086	472
1,082	445	1,183	79	2,1	396	4,087	342
1,083	76	1,184	3	2,101	29	4,088	138
1,084	223	1,185	9	2,102	411	4,089	299
1,085	268	1,186	37	2,103	4	4,09	34
1,086	154	1,187a	410	Ej. 2,104	195	4,091	134
1,087	943	1,187b	981	Ej. 2,105	60	4,092	126
1,088	244	1,187c	3	Ej. 2,106	13	4,093	165
1,089	472	1,187d	353	Ej. 2,107	114	4,094	201
1,09	35	1,188a	3	2,108	3	4,095	57
1,091	103	1,188b	519	3,001	965	4,096	33
1,092	1	1,188c	179	3,002	435	4,097	80
1,093	867	1,188d	362	3,003	105	4,098	18
1,094	100	1,189	36	3,003a	771	4,098a	12
1,095	254	1,189a	15	3,003b	54	4,099	852
1,095a	129	1,19	294	3,004	338	4,1	159
1,096	667	1,191	186	3,005	38	4,101	71
1,097	442	1,192	389	3,006	108	4,101a	18
1,098	276	1,192a	854	3,007	162	4,101b	712
1,099	131	1,192b	122	3,009	286	4,102	1
1,1	128	1,193	191	3,01	69	5,001	368
1,101	45	1,193a	97	3,011	22	5,002	857
1,102	111	1,194a	13	3,012	26	7,001	32
1,103	274	1,195	759	3,013	153	7,002	308

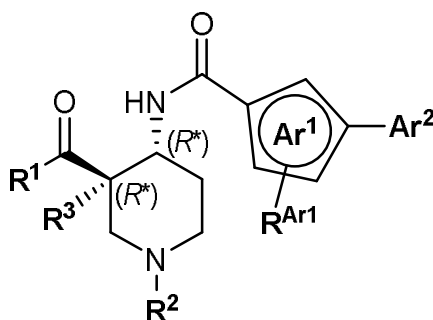
(continuación)

Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]	Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]	Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]	Ejemplo de ref. Nr	IC₅₀ [nmol/l]
1,104	964	1,196	575	3,014	158	7,003	210
1,105	430	1,197	11	3,015	170	7,004	64
1,106	248	1,198	52	3,016	105	7,005	36
1,107	520	1,199	273	3,016a	90	7,006	8
1,108	581	2,001	209	3,017	661	7,007	140
1,109	902	2,002	670	3,018	198	7,008	51
1,11	535	2,003	34	3,019	778	7,009	240
1,111	332	2,004	118	3,020a	271	7,01	60
1,111a	944	2,005	25	3,020b	4	7,011	78
1,111b	114	2,006	15	3,021	40	7,012	356
1,112	227	2,007	88	3,022	28	7,013	252
1,113	118	2,008	405	3,022a	25	Ej. 7,014	629
1,113a	561	2,009	10	4,001	133	Ej. 7,015	201
1,113b	48	2,01	42	4,002	60	Ej. 7,016	2
1,114	626	2,011	114	4,003	333	BB 1,01c	206
1,115	566	2,013	28	4,004	319	BB 1,18c	119
1,116	614	2,014	269	4,005	388		
1,117	68	2,015	54	4,006	149		
1,117a	39	2,016	80	4,007	52		
1,118	36	2,016a	49	4,008	150		

Los compuestos de la presente invención también se pueden caracterizar con respecto a sus propiedades farmacocinéticas y farmacológicas generales usando ensayos convencionales bien conocidos en la técnica; por ejemplo relacionándolas con su biodisponibilidad en diferentes especies (tales como rata o perro); o por sus propiedades con respecto a la seguridad del fármaco y/o propiedades toxicológicas usando ensayos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo en relación con la inhibición de la enzima de citocromo P450 e inhibición dependiente del tiempo, activación del receptor de pregnano X (PXR), unión con glutatión o comportamiento fototóxico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



Fórmula (I)

5 en el que que

los dos sustituyentes del anillo piperidina: R^1 -CO- y -NH-CO- Ar^1 - Ar^2 , están en configuración trans relativa; Ar^1 representa un grupo heteroarileno de 5 miembros no sustituido que contiene un átomo anular de azufre y uno o dos átomos de anillo de nitrógeno, en el que el grupo -NH-CO- y Ar^2 están unidos en disposición meta a los átomos de anillo de Ar^1 ;

10 Ar^2 representa fenilo o heteroarilo de 6 miembros; en el que dicho fenilo o heteroarilo de 6 miembros está, de modo independiente, mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de fluoro, cloro, metilo, ciano, metoxi o fluoroalquilo (C_1);

R^1 representa $R^{N1}R^{N2}N$ -, en el que

• R^{N1} representa

- 15
- hidrógeno;
 - alquilo (C_{1-6});
 - alquilo (C_{1-6}) que está monosustituido con
 - hidroxilo;
 - alcoxi (C_{1-3});
 - 20 ▪ 2-hidroxietoxi;
 - -CO-NH₂;
 - -SO₂-alquilo (C_{1-3});
 - ciano;
 - fluoroalcoxi (C_{1-3});
 - 25 ▪ -NR^{N3}R^{N4}, en el que R^{N3} y R^{N4} representan, de modo independiente, hidrógeno o alquilo (C_{1-4});
 - alquilino (C_{2-6});
 - fluoroalquilo (C_{2-5});
 - alcoxi (C_{1-4});
 - 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etilo;
 - 30 ➤ un grupo -L¹-Cy¹; en el que
 - L¹ representa un enlace directo, -alquileno (C_{1-3})- o -cicloalquileno (C_{3-5})-; y
 - Cy¹ representa cicloalquilo (C_{3-6}), en el que dicho cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo (C_{3-6}) de modo independiente no está sustituido; o monosustituido con fluoro, metilo o hidroxilo, -CO-alcoxi (C_{1-4}) o ciano; o disustituido con fluoro o trisustituido con metilo y dos fluoro;
 - 35 ➤ un grupo -L²-Ar³, en el que
 - L² representa un enlace directo, -alquileno (C_{1-4})-; *-cicloalquileno (C_{3-5})-alquileno (C_{0-2})- en el que dicho cicloalquileno (C_{3-5}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, en el que el asterisco indica el enlace con el que Ar³ está unido; *-alquileno (C_{1-2})-cicloalquileno (C_{3-5})- en el que dicho cicloalquileno (C_{3-5}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, en el que el asterisco indica el enlace con el que Ar³ está unido; o -alquileno (C_{1-3})- que está monosustituido con hidroxilo, trifluorometilo o -CO-alcoxi (C_{1-4}); y
 - 40 ▪ Ar³ representa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros; en el que dicho fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros de modo independiente no está sustituido o mono- o disustituido; en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, hidroxilo,
 - 45

fluoroalquilo (C₁₋₃) o fluoroalcoxi (C₁₋₃); en el que, en caso de que **Ar**³ representa heteroarilo de 6 miembros que es piridilo o pirimidinilo, tal piridilo o pirimidinilo puede estar presente adicionalmente en forma del N-óxido respectivo;

y **R**^{N2} representa, de modo independiente, hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o fluoroalquilo (C₂₋₃);

5 • o **R**^{N1} y **R**^{N2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 6 miembros seleccionado de

➤ azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo; cada uno, de modo independiente,

- no sustituido;
- o monosustituido con fluoro, metilo o hidroxilo;
- o disustituido con fluoro;
- o monosustituido con **Ar**⁴, en el que **Ar**⁴ representa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros; en el que dicho fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros de modo independiente no está sustituido o mono- o disustituido; en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) o fluoroalcoxi (C₁₋₃); o

15 ➤ morfolinilo;

R² representa

- hidrógeno;
- alquilo (C₁₋₆);
- alquilo (C₂₋₆) que está monosustituido con alcoxi (C₁₋₃) o hidroxilo;
- alqueno (C₃₋₅);
- ciano-metilo;
- fluoroalquilo (C₂₋₃);

25 • cicloalquil (C₃₋₈)-alquilo (C₀₋₃); en el que el cicloalquilo (C₃₋₈) no está sustituido o está mono- o disustituido en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C₁₋₃), fluoro, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₃), alcoxi (C₁₋₃) o fluoroalquilo (C₁₋₃);

• tétan-3-ilo;

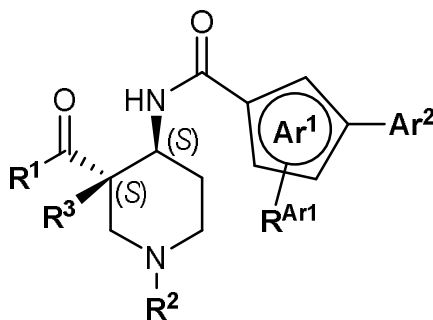
• cicloalqueno (C₃₋₈)-alquilo (C₁₋₃); o

30 • **Ar**⁵-CH₂- en el que **Ar**⁵ representa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en el que el fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros de modo independiente no está sustituido o está mono- o disustituido en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) o fluoroalcoxi (C₁₋₃); y

R³ representa hidrógeno o metilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que también son compuestos de la fórmula (I_S), en el que los dos sustituyentes del anillo piperidina: **R**¹-CO- y -NH-CO-**Ar**¹-**Ar**², están en configuración trans relativa, en el que la configuración absoluta de los dos átomos de carbono quirales en la posición 3 y 4 del anillo piperidina es (3*S*,4*S*):



Fórmula (I_S);

40 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2; en el que **R**³ representa hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; en el que Ar^1 representa [1,3,4]tiadiazol-2,5-diilo o isotiazol-3,5-diilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; en el que Ar^2 representa fenilo que está mono-, di- o trisustituido; en el que uno o dos de dichos sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de fluoro, cloro y metilo y los demás, de estar presentes, son fluoro;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; en el que R^1 representa $\text{R}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}\text{N}-$, en el que

- $\text{R}^{\text{N}1}$ representa

- alquilo (C_{1-6});
- alquilo (C_{1-6}) que está monosustituido con

- hidroxilo;
- alcoxi (C_{1-3});
- 2-hidroxietoxi;
- $-\text{CO}-\text{NH}_2$;
- $-\text{SO}_2$ -alquilo (C_{1-3});
- ciano;
- fluoroalcoxi (C_{1-3});
- $-\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$, en el que $\text{R}^{\text{N}3}$ y $\text{R}^{\text{N}4}$ representan, de modo independiente, hidrógeno o alquilo (C_{1-4});

- alquínilo (C_{2-6});
- fluoroalquilo (C_{2-5});
- 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etilo;
- un grupo $-\text{L}^1\text{-Cy}^1$; en el que

- L^1 representa un enlace directo, -alquileo (C_{1-3})- o -cicloalquileo (C_{3-5})-; y
- Cy^1 representa cicloalquilo (C_{3-6}), en el que dicho cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo (C_{3-6}) de modo independiente no está sustituido: o monosustituido con fluoro, metilo, hidroxilo, CO-alcoxi (C_{1-4}) o ciano; o disustituido con fluoro o trisustituido con metilo y dos fluoro;

- un grupo $-\text{L}^2\text{-Ar}^3$, en el que

- L^2 representa a -alquileo (C_{1-4})-; -cicloalquileo (C_{3-5})- en el que dicho cicloalquileo (C_{3-5}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; *-cicloalquileo (C_{3-5})-alquileo (C_{1-2})-, en el que dicho cicloalquileo (C_{3-5}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, en el que el asterisco indica el enlace con el que Ar^3 está unido; *-alquileo (C_{1-2})-cicloalquileo (C_{3-5})- en el que dicho cicloalquileo (C_{3-5}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, en el que el asterisco indica el enlace con el que Ar^3 está unido; o -alquileo (C_{1-3})- que está monosustituido con hidroxilo o trifluorometilo; y
- Ar^3 representa fenilo o heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de oxígeno y uno o dos átomos de nitrógeno o heteroarilo de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno; en el que dicho fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros de modo independiente no está sustituido o mono- o disustituido; en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}) o fluoroalcoxi (C_{1-3}); en el que, en caso de que Ar^3 representa heteroarilo de 6 miembros que es piridilo o pirimidinilo, tal piridilo o pirimidinilo puede estar presente adicionalmente en forma del N-óxido respectivo

45 y $\text{R}^{\text{N}2}$ representa, de modo independiente, hidrógeno o alquilo (C_{1-4});

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; en el que

R^1 representa $\text{R}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}\text{N}-$, en el que

- $\text{R}^{\text{N}1}$ representa

- cicloalquilo (C₃₋₆), en el que dicho cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo (C₃₋₆) de modo independiente no está sustituido o está monosustituido con fluoro, metilo o hidroxilo o disustituido con fluoro o trisustituido con metilo y dos fluoro;
- cicloalquil (C₃₋₆)-alquilen (C₁₋₃)-, en el que dicho cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo;
- cicloalquil (C₃₋₆)-cicloalquilen (C₃₋₅)-;
- fenil-alquilen (C₁₋₄)- en el que dicho fenilo no está sustituido o mono- o disustituido; en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) o fluoroalcoxi (C₁₋₃);
- fenil-alquilen (C₁₋₃)- en el que dicho -alquilen (C₁₋₃)- está monosustituido con hidroxilo;
- fenil-cicloalquilen (C₃₋₅)-; en el que dicho cicloalquilen (C₃₋₅) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo y en el que dicho fenilo no está sustituido o mono- o disustituido; en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, hidroxilo, fluoroalquilo (C₁₋₃) o fluoroalcoxi (C₁₋₃);
- fenil-cicloalquilen (C₃₋₅)-alquilen (C₁₋₂)-, en el que dicho cicloalquilen (C₃₋₅) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo y en el que dicho fenilo no está sustituido o está monosustituido con halógeno;
- fenil-alquilen (C₁₋₂)-cicloalquilen (C₃₋₅)- en el que dicho cicloalquilen (C₃₋₅) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo;
- heteroaril de 5 miembros-alquilen (C₁₋₃)-, en el que dicho heteroarilo de 5 miembros contiene un átomo de oxígeno y uno o dos átomos de nitrógeno; y en el que dicho heteroarilo de 5 miembros no está sustituido o mono- o disustituido; en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) o fluoroalcoxi (C₁₋₃);
- heteroaril de 6 miembros-alquilen (C₁₋₄)-, en el que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno; y en el que dicho heteroarilo de 6 miembros no está sustituido o mono- o disustituido; en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) o fluoroalcoxi (C₁₋₃); en el que, en caso de que **Ar**³ representa piridilo o pirimidinilo, tal piridilo o pirimidinilo puede estar presente adicionalmente en forma del N-óxido respectivo;
- heteroaril de 6 miembros-alquilen (C₁₋₃)-, en el que dicho -alquilen (C₁₋₃)- está monosustituido con hidroxilo o trifluorometilo; en el que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno; o
- heteroaril de 6 miembros-cicloalquilen (C₃₋₅)-, en el que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno; y en el que dicho heteroarilo de 6 miembros no está sustituido o mono- o disustituido; en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) o fluoroalcoxi (C₁₋₃); en el que, en caso de que **Ar**³ representa piridilo o pirimidinilo, tal piridilo o pirimidinilo puede estar presente adicionalmente en forma del N-óxido respectivo;
- heteroaril de 6 miembros-cicloalquilen (C₃₋₅)-alquilen (C₁₋₂)-, en el que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno; y en el que dicho heteroarilo de 6 miembros no está sustituido; y **R**^{N2} representa, de modo independiente, hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

- o **R**^{N1} representa alquilo (C₁₋₃); y **R**^{N2} representa hidrógeno o metilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; en el que **R**¹ representa **R**^{N1}**R**^{N2}N-, en el que

- **R**^{N1} representa

- cicloalquil (C₃₋₆)-alquilen (C₁₋₃)-, en el que dicho cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo;
- fenil-alquilen (C₁₋₄)- en el que dicho fenilo no está sustituido o mono- o disustituido; en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) o fluoroalcoxi (C₁₋₃);
- fenil-cicloalquilen (C₃₋₅)- en el que dicho cicloalquilen (C₃₋₅) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo y en el que dicho fenilo no está sustituido o mono- o disustituido; en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, hidroxilo, fluoroalquilo (C₁₋₃) o fluoroalcoxi (C₁₋₃);
- heteroaril de 6 miembros-alquilen (C₁₋₄)-, en el que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno; y en el que dicho heteroarilo de 6 miembros no está sustituido o mono- o disustituido; en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) o fluoroalcoxi (C₁₋₃); en el que, en caso de que **Ar**³ representa piridilo o pirimidinilo, tal piridilo o pirimidinilo puede estar presente adicionalmente en forma del N-óxido respectivo;
- heteroaril de 6 miembros-cicloalquilen (C₃₋₅)-, en el que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno; y en el que dicho heteroarilo de 6 miembros no está sustituido o mono- o disustituido; en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) o fluoroalcoxi (C₁₋₃); en el que, en caso de que **Ar**³ representa piridilo o pirimidinilo, tal piridilo o pirimidinilo puede estar presente adicionalmente en forma del N-óxido respectivo;

y R^{N2} representa, de modo independiente, hidrógeno o alquilo (C_{1-4});

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; en el que R^1 representa $R^{N1}R^{N2}N-$, en el que

5 • R^{N1} representa

➤ heteroaril de 6 miembros-alquileo (C_{1-4})-, en el que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno; y en el que dicho heteroarilo de 6 miembros no está sustituido o mono- o disustituido; en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}) o fluoroalcoxi (C_{1-3}); en el que, en caso de que Ar^3 representa piridilo o pirimidinilo, tal piridilo o pirimidinilo puede estar presente adicionalmente en forma del N-óxido respectivo;

➤ heteroarilo de 6 miembros-cicloalquileo (C_{3-5})-, en el que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno; y en el que dicho heteroarilo de 6 miembros no está sustituido o mono- o disustituido; en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}) o fluoroalcoxi (C_{1-3}); en el que, en caso de que Ar^3 representa piridilo o pirimidinilo, tal piridilo o pirimidinilo puede estar presente adicionalmente en forma del N-óxido respectivo;

y R^{N2} representa, de modo independiente, hidrógeno o metilo.

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; en el que R^2 representa

• cicloalquil (C_{3-8})-alquilo (C_{1-3}), en el que el cicloalquilo (C_{3-8}) no está sustituido; o monosustituido en el que el sustituyente es alquilo (C_{1-3}), fluoro o fluoroalquilo (C_{1-3}); o disustituido con fluoro; o

• cicloalquilo (C_{3-8}), en el que el cicloalquilo (C_{3-8}) no está sustituido o está mono- o disustituido en el que los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-3}) o fluoro;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; en el que R^2 representa

• no sustituido cicloalquil (C_{3-8})-alquilo (C_{1-3}); o

• no sustituido cicloalquilo (C_{3-6}); o

• cicloalquilo (C_{3-8}), en el que el cicloalquilo (C_{3-8}) está disustituido con fluoro; o

• cicloalquil (C_{3-8})-alquilo (C_{1-3}); en el que el cicloalquilo (C_{3-8}) está monosustituido con metilo, fluoro o fluoroalquilo (C_1); o disustituido con fluoro;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclobutil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico;

(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino]-1-(1-fluoro-ciclopropilmetil)-piperidin-3-carboxílico;

o

(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, que es (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido (3S,4S)-1-Ciclopropilmetil-4-[[5-(2,4-difluorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino]-piperidin-3-carboxílico;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar como un medicamento.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la prevención o tratamiento de cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, rechazo del trasplante o fibrosis.

- 5 17. Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, rechazo del trasplante o fibrosis.