



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 116**

51 Int. Cl.:

C07D 241/04 (2006.01)	C07D 409/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)	C07D 403/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)	C07D 405/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)	C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)	A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05018120 .5**

96 Fecha de presentación : **15.02.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1632483**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.03.2006**

54 Título: **Derivados de carbonilos sustituidos heterocíclicos y su uso como ligandos del receptor de dopamina D₃.**

30 Prioridad: **16.02.2001 US 269672 P**
19.07.2001 GB 0117577

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73 Titular/es: **Aventis Pharmaceuticals Inc.**
300 Somerset Corporate Boulevard
Bridgewater, New Jersey 08807, US

72 Inventor/es: **Hendrix, James A.;**
Hemmerle, Horst;
Urmann, Matthias;
Shutske, Gregory M.;
Strupczewski, Joseph T.;
Bordeau, Kenneth J.;
Jurcak, John G.;
Nieduzak, Thaddeus;
Jackson, Sharon Anne;
Angell, Paul;
Carey, James P.;
Lee, George E.;
Fink, David M.;
Sabuco, Jean-Francois;
Chiang, Yulin y
Collar, Nicola

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de carbonilos sustituidos heterocíclicos y su uso como ligandos del receptor de dopamina D₃.

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados heterocíclicos que se unen selectivamente al receptor de dopamina D₃. Se cree que el efecto terapéutico de los agentes antipsicóticos disponibles en la actualidad (neurolépticos) es ejercido generalmente a través del bloqueo de los receptores D₂; sin embargo, también se cree que este mecanismo es responsable de los efectos secundarios extrapiramidales (eps) asociados con muchos agentes neurolépticos indeseables. Sin intención de limitarse por la teoría, se ha sugerido que el bloqueo del receptor de dopamina D₃ puede producir una actividad antipsicótica beneficiosa sin eps significativos. (Véase, por ejemplo, Sokoloff *et al*, Nature, 1990; 347: 146-151; y Schwartz *et al*, Clinical Neuropharmacology, Vol 16, N° 4, 295-314, 1993). Este receptor es muy abundante en regiones cerebrales asociadas con funciones emocionales y cognitivas. Los compuestos que se unen selectivamente al receptor de dopamina D₃ son útiles en el tratamiento de ciertos trastornos del sistema nervioso central. Estos trastornos del sistema nervioso central incluyen las siguientes indicaciones:

- 1) Psicosis (incluyendo esquizofrenia) - Véase, por ejemplo, Biochem Pharmacol, 1992, 3(4), 659-66; Clin Neuropharmacol, 1993, 16(4), 295-314; Neuropsychopharmacology, 1997, 16(6), 375-84; Am J Psychiatry, 1999, 156(4), 610-616; Psychopharmacology (Berl), 1995, 120(1), 67-74.
- 2) Dependencia y abuso de sustancias - Véase, por ejemplo, Neuroreport, 1997, 8(9-10), 2373-2377; J Pharmacol Exp Ther, 1996, 278(3), 1128-37; Brain Res Mol Brain Res, 1997, 45(2), 335-9.
- 3) Trastornos del Estado de Ánimo (incluyendo manía, trastornos depresivos y trastornos bipolares) - Véase, por ejemplo, Clin Neuropharmacol, 1998, 21 (3), 176-80; Am J Med Genet, 1998, 81 (2), 192-4; J Clin Psychiatry, 1995, 56(11), 514-518; J Clin Psychiatry, 1995, 56(9), 423-429; Am J Med Genet, 1995, 60 (3), 234-237; Pharmacopsychiatry, 1999, 32(4), 127-135; J Affect Disord, 1999, 52(1-3), 275-290; Am J Psychiatry, 1999, 156(4), 610-616.
- 4) Trastornos discinéticos (incluyendo enfermedad de parkinson, parkinsonismo, discinesia tardía inducida por neurolépticos y síndrome de Gilles de la Tourette) - Véase, por ejemplo, Clin Neuropharmacol, 2000, 23(1), 34-44; Eur J Pharmacol, 1999, 385(1), 39-46.
- 5) Trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia) - El agonista de D₃ pramipexol produce narcolepsia. Un antagonista de D₃ sería útil para revertir este efecto secundario indeseable. Véase Aust Fam Physician, 1999, 28(7), 737; Neurology, 1999, 52(9), 1908-1910.
- 6) Trastornos de ansiedad (incluyendo trastornos obsesivo-compulsivos) - Véase, por ejemplo, Physiol Behav, 1997, 63(1), 137-141; J Clin Psychiatry, 1995, 56(9), 423-429; J Psychiatry Neurosci, 2000, 25(2), 185; J Affect Disord, 1999, 56(2-3), 219-226.
- 7) Náuseas - Se usan antagonistas de dopamina solos y junto con antagonistas de 5HT₃. Véase, por ejemplo, Support Care Cancer, 1998, 6(1), 8-12; Support Care Cancer, 2000, 8(3), 233-237; Eur J Anaesthesiol, 1999, 16(5), 304-307.
- 8) Demencia - Véase, por ejemplo, Behav Brain Res, 2000, 109(1), 99-111; Neuroscience, 1999, 89(3), 743-749.

Los ligandos del receptor de dopamina D₃ también son útiles para el tratamiento de la disfunción renal. Véase, por ejemplo el documento WO 200067847.

Sumario de la invención

Esta invención se refiere a una clase de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son moduladores selectivos de los receptores de dopamina D₃. Los compuestos pueden actuar como agonistas, agonistas parciales, antagonistas o moduladores alostéricos de receptores de dopamina D₃, y son útiles para una diversidad de aplicaciones terapéuticas.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar trastornos del sistema nervioso central asociados con la actividad del receptor de dopamina D₃ en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento para aliviar dicho trastorno. Las afecciones o trastornos del sistema nervioso central que pueden tratarse con estos compuestos incluyen trastornos psicóticos, dependencia de sustancias, abuso de sustancias, trastornos discinéticos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, discinesia tardía inducida por neurolépticos, síndrome de Gilles de la Tourette y enfermedad de Huntington), náuseas, demencia, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del ritmo circadiano y trastornos del estado de ánimo.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con uno o más antagonistas de los receptores de dopamina D₁, D₂, D₄, D₅ o 5HT.

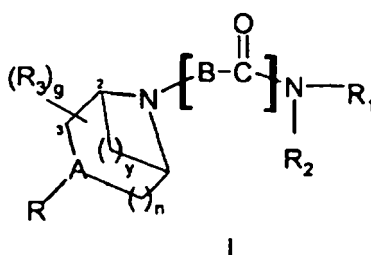
En otro aspecto más, la presente invención se refiere a procesos para la preparación de la clase de compuestos descrita en este documento.

También están dentro del alcance de esta invención métodos de uso de estos nuevos compuestos como agentes de obtención de imágenes para receptores de dopamina D₃. Se presentan métodos de uso de estos compuestos como agentes de obtención de imágenes, así como intermedios y métodos para obtener los agentes de obtención de imágenes.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula I

Un compuesto de fórmula (I):



donde

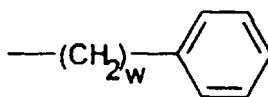
A es CH o N;

n es 1;

y es 0;

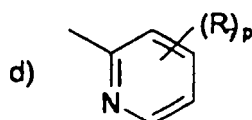
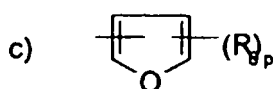
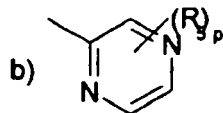
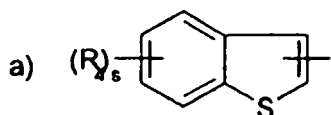
g es 1 ó 2;

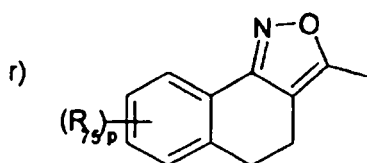
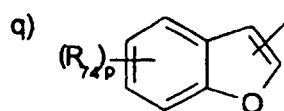
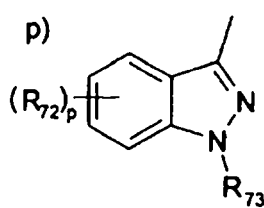
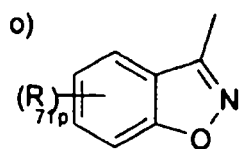
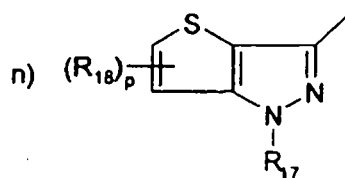
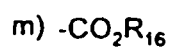
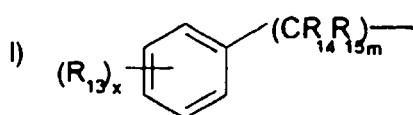
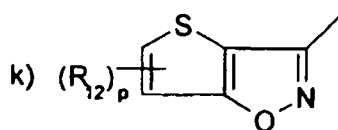
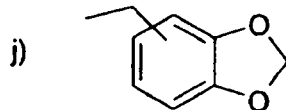
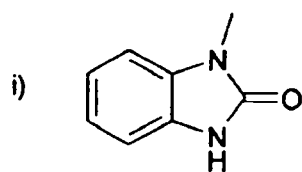
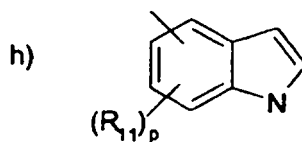
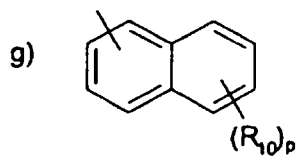
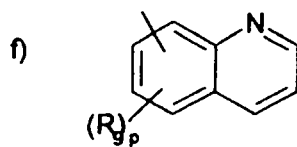
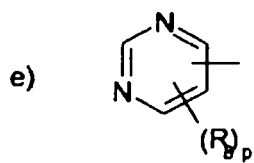
cada uno de R₃ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o



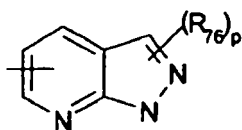
donde w es 1, 2 ó 3;

R se selecciona del grupo consistente en (a) - (w):

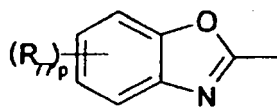




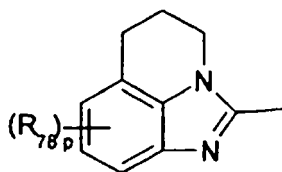
s)



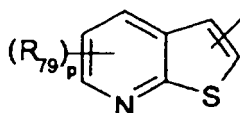
t)



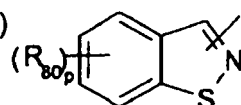
u)



v)



w)

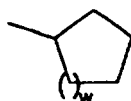


donde

cada uno de R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{18} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , halógeno, trifluorometilo, $-CO_2$ -alquilo C_1-C_6 o $-CH_2O$ -alquilo C_1-C_6 ;

cada uno de R_{71} , R_{72} , R_{74} y R_{80} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, trifluorometilo, $-CO_2$ -alquilo C_1-C_6 o $-CH_2O$ -alquilo C_1-C_6 ;

R_{73} es hidrógeno, alquilo, piridilo, bencilo, $-CH_2CF_3$, $-CO_2$ -alquilo C_1-C_6 , fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi o R_{73} es



donde w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

cada R_{75} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

cada R_{76} es hidrógeno, halógeno, $-CN$ o alquilo C_1-C_6 ;

cada R_{77} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

cada R_{78} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

cada R_{79} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

p , s y x son 0, 1 ó 2;

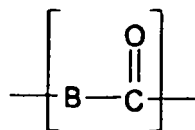
cada R_{13} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , halógeno, bencilo, trifluorometilo, alcoxi C_1-C_6 , nitro, $-CN$ o $-CO$ -alquilo C_1-C_6 ;

R_{16} es alquilo C_1-C_6 ;

cada R_{14} y R_{15} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

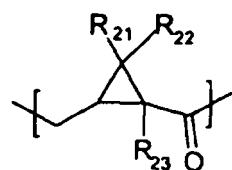
R_{17} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , Ar, $-COAr$, $-CONHAr$ o $-SO_2-Ar$, donde Ar es un grupo fenilo que está opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , halógeno, trifluorometilo, alcoxi C_1-C_6 , nitro, CN y CO-alquilo C_1-C_6 ; y

m es 0, 1 ó 2;



representa un grupo seleccionado de (b) - (f):

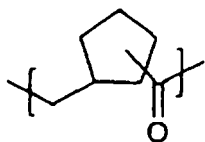
(b)



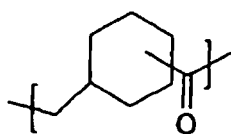
(c)



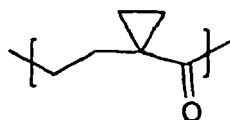
(d)



(e)



(f)



donde

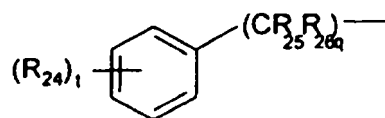
cada uno de R_{21} , R_{22} , y R_{23} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_3 lineal;

R_1 es

a) hidrógeno;

b) alquilo C_1 - C_6 opcionalmente mono- o disustituido con hidroxilo; o

c)



donde

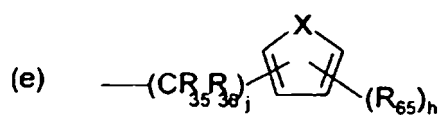
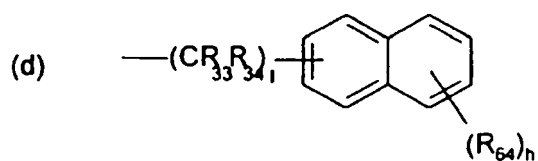
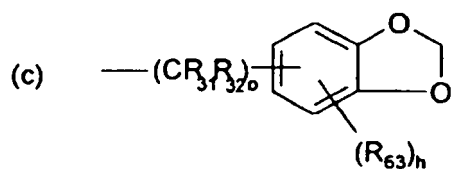
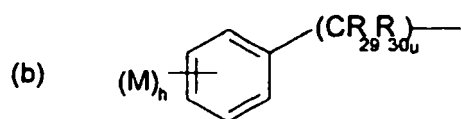
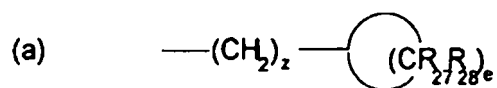
cada uno de R_{24} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ;

cada R_{25} y R_{26} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ;

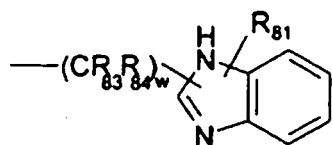
t es 0 ó 1; y

q es 0 ó 1;

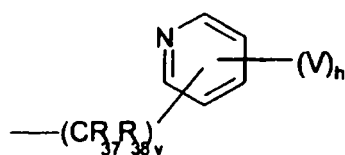
R_2 es un grupo seleccionado de (a) - (jj):



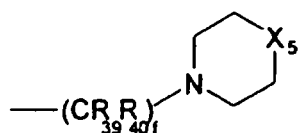
(f)



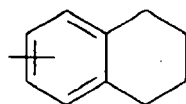
(g)



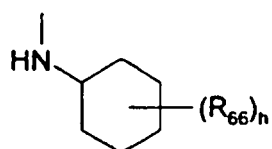
(h)



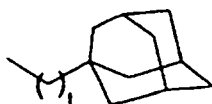
(i)



(j)



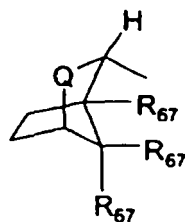
(k)



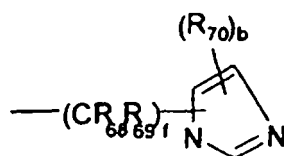
(l)



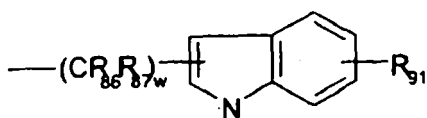
(m)



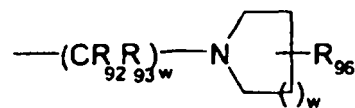
(n)



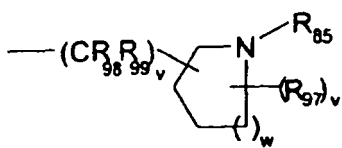
o)



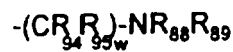
p)



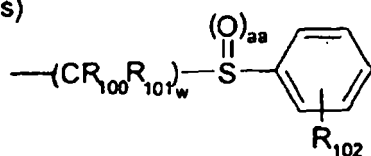
q)



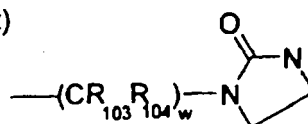
r)



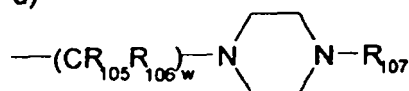
s)



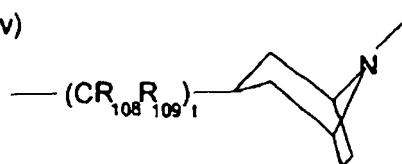
t)

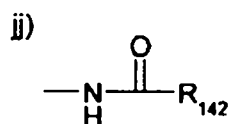
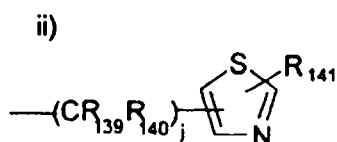
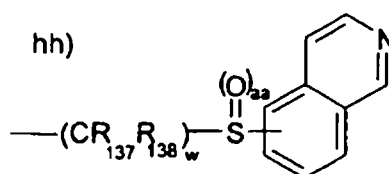
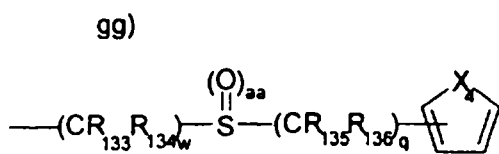
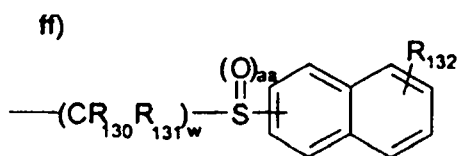
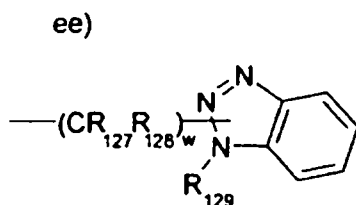
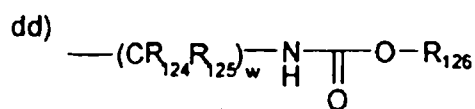
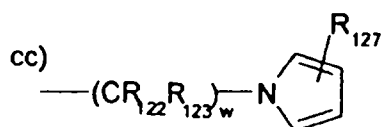
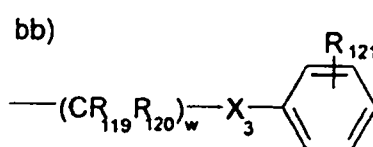
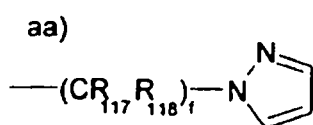
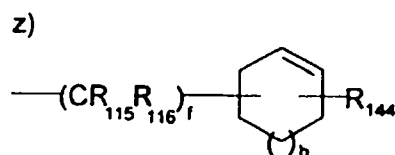
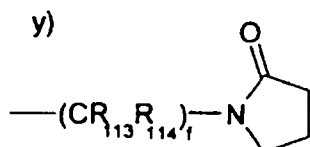
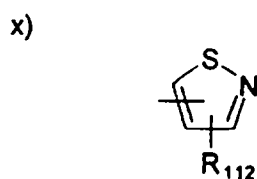
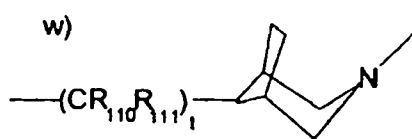


u)



v)





donde

cada uno de R_{27} y R_{28} se selecciona independientemente de:

- (1) hidrógeno;
- (2) alquilo C_1 - C_6 ;
- (3) alcoxi C_1 - C_6 ;

ES 2 317 116 T3

(4) $-\text{CO}_2\text{-R}_{43}$ donde R_{43} es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

(5) hidroxí;

5 (6) $-(\text{CH}_2)_a\text{-OR}_{44}$ donde a es 1, 2 ó 3 y R_{44} es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

(7) $-(\text{CO})\text{-NR}_{45}\text{R}_{46}$

10 donde cada uno de R_{45} y R_{46} es independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, o R_{45} y R_{46} tomados juntos forman un anillo monocíclico de 5 miembros;

z es 0 ó 1;

e es 2, 3, 4, 5, 6 ó 7;

15 h es 0, 1, 2 ó 3;

u es 0, 1, 2, 3 ó 4;

20 o es 0 ó 1;

l es 0 ó 1;

25 j es 0, 1, 2 ó 3;

v es 0, 1, 2, 3 ó 4;

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

30 f es 1, 2, 3 ó 4;

t es 0, ó 1 como se ha definido antes en la presente;

b es 0, 1 ó 2;

35 q es 0, ó 1 como se ha definido antes en la presente;

aa es 0 ó 2;

40 X es O, S o NR_{90} donde R_{90} es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o



50 donde R_{143} es hidrógeno o alquilo;

55 cada uno de M y V es un grupo seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, trifluorometilo, hidroxí, fenilo, fenoxi, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ o



65 o

$-\text{NR}_{48}\text{R}_{49}$ donde cada uno de R_{48} y R_{49} es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$;

ES 2 317 116 T3

cada uno de R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉, R₄₀, R₆₈ y R₆₉ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₂₉, R₃₀ es independientemente hidrógeno, fenilo o alquilo C₁-C₆;

cada uno de R₈₃, R₈₄, R₈₆, R₈₇, R₈₈, R₈₉, R₉₂, R₉₃, R₉₈, R₉₉, R₉₄, R₉₅, R₁₀₀, R₁₀₁, R₁₀₃, R₁₀₄, R₁₀₅, R₁₀₆, R₁₀₈, R₁₀₉, R₁₁₀, R₁₁₁, R₁₃₁, R₁₁₄, R₁₁₅, R₁₁₆, R₁₁₇, R₁₁₈, R₁₁₉, R₁₂₀, R₁₂₂, R₁₂₃, R₁₂₄, R₁₂₅, R₁₂₇, R₁₂₈, R₁₃₀, R₁₃₁, R₁₃₃, R₁₃₄, R₁₃₅, R₁₃₆, R₁₃₇, R₁₃₈, R₁₃₉ y R₁₄₀ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada uno de R₆₃, R₆₄ y R₆₅ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

cada R₆₆ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

Q es CH₂, CHOH o C=O;

X₅ es O o S;

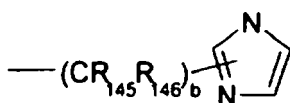
cada uno de R₆₇ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₇₀ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, nitro o un grupo fenilo opcionalmente monosustituido con alquilo C₁-C₆, halógeno o trifluorometilo;

R₈₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o -CO₂-alquilo C₁-C₆;

cada R₉₁ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R₉₆ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o



donde cada uno de R₁₄₅ y R₁₄₆ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y b es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

R₉₇ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₁₀₂ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R₁₀₇ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₁₂₁ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R₁₂₇ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₁₂₆ es alquilo C₁-C₆ o bencilo;

R₁₂₉ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₁₃₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi C₁-C₆;

X₃ es O o -NR₁₂₇ donde R₁₂₇ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

X₄ es O, S o -NR₁₄₃ donde R₁₄₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

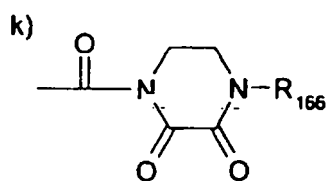
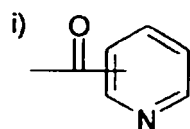
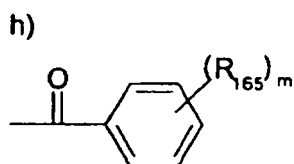
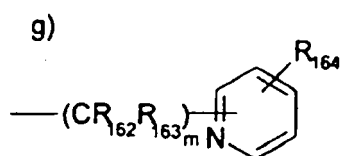
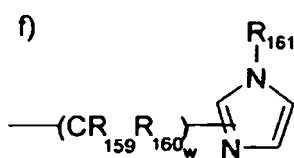
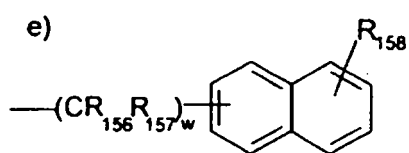
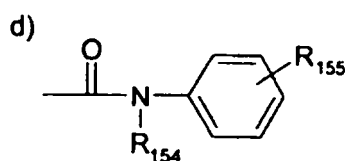
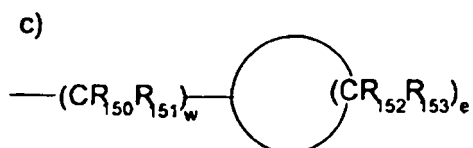
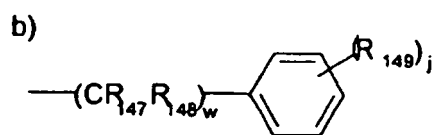
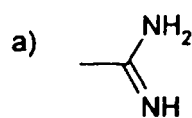
R₁₄₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o amino;

R₁₄₂ es bencilo o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi C₁-C₆;

R₁₄₄ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

ES 2 317 116 T3

R₈₅ es hidrógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, -CO₂-alquilo C₁-C₆, C(O)-alquilo C₁-C₆ o un grupo seleccionado de los siguientes:



ES 2 317 116 T3

donde

j es 0, 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

m es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

e es 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 como se ha definido antes en la presente;

cada uno de R_{147} , R_{148} , R_{150} , R_{151} , R_{152} , R_{153} , R_{156} , R_{157} , R_{159} , R_{160} , R_{162} y R_{163} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_{149} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , fenoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;

R_{155} es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_{158} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_{161} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_{164} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 o trifluorometilo;

R_{165} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o halógeno;

X_7 es O o S o $-NR_{167}$ donde R_{167} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_{166} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

o R_1 y R_2 están unidos formando un anillo saturado monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros, y en el que el anillo está opcionalmente mono- o disustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente de:

(1) alquilo C_1-C_6 ;

(2) $-CO_2-(\text{alquilo } C_1-C_6)$;

(3) $-NR_{50}R_{51}$ donde cada uno de R_{50} y R_{51} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o un grupo fenilo que está opcionalmente mono o disustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , halógeno o trifluorometilo;

(4) $-C(O)\text{fenilo}$ donde el grupo fenilo está opcionalmente mono o disustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , halógeno o trifluorometilo;

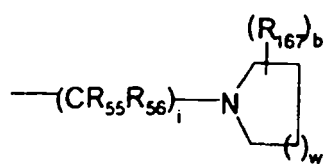
(5) $-(CH_2)_mOR_{52}$ donde R_{52} es hidrógeno o alquilo C_1-C_2 o un grupo fenilo que está opcionalmente mono o disustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , halógeno o trifluorometilo, y m es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

(6) $-NR_{54}-COR_{53}$ donde R_{54} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 y R_{53} es hidrógeno o alquilo C_1-C_2 ;

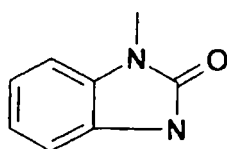
(7) $=O$;

(8) $-CN$;

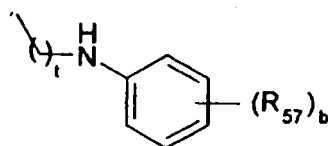
(9)



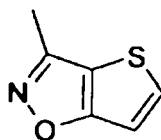
(10)



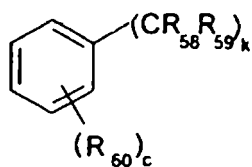
(11)



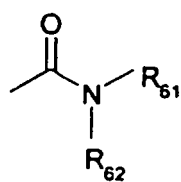
(12)



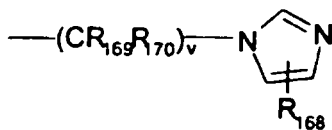
(13)



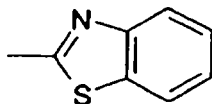
(14)



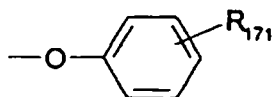
(15)



(16)



(17)



donde

b es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

t es 0, ó 1 como se ha definido antes en la presente;

i es 0, 1 ó 2;

v es 0, 1, 2, 3 ó 4 como se ha definido antes en la presente;

k es 0 ó 1 como se ha definido antes en la presente;

c es 0, 1 ó 2;

R₁₆₇ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada uno de R₅₅, R₅₆, R₅₈, R₅₉, R₁₆₉ y R₁₇₀ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₅₇ es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;

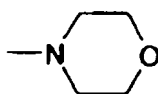
cada R₆₀ es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;

cada uno de R₆₁ y R₆₂ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₁₆₈ es hidrógeno, tienilo o furanilo;

R₁₇₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi;

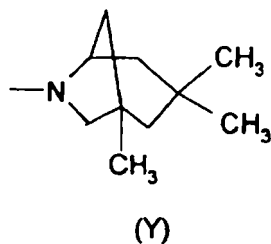
o R₁ y R₂ están unidos juntos formando un grupo de fórmula X;



(X)

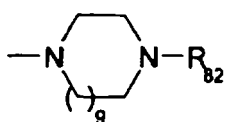
ES 2 317 116 T3

o R_1 y R_2 están unidos juntos formando el grupo de fórmula (Y);

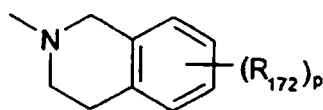


o R_1 y R_2 están unidos juntos formando cualquiera de los siguientes grupos:

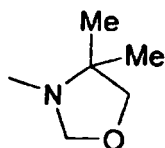
(a)



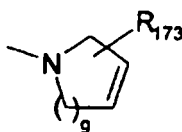
(b)



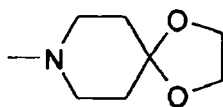
(c)



(d)



(e)



donde

g es 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

p es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

R_{172} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

R_{173} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o fenilo opcionalmente mono o disustituido con alquilo C_1-C_6 o halógeno; y

R_{82} es un sustituyente seleccionado de los siguientes grupos:

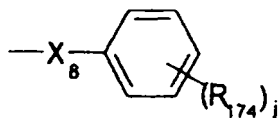
(a) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxilo;

(b) alquenilo C_1-C_6 ;

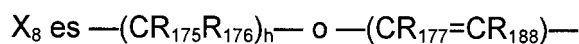
(c) alcoxi C_1-C_6 ;

(d) $-(CH_2)_gO$ -alquilo C_1-C_6 ;

(e)



donde



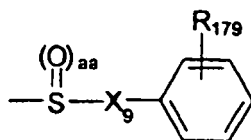
donde cada R_{174} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , halógeno, trifluorometilo, alcoxi C_1 - C_6 o benciloxi;

h es 0, 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

cada uno de R_{175} , R_{176} , R_{177} y R_{178} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ; y

j es 0, 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

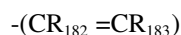
(f)



donde



o



donde

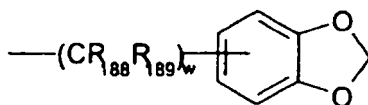
aa es 0 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

R_{179} es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , halógeno, trifluorometilo, alcoxi C_1 - C_6 , benciloxi o fenilo;

cada uno de R_{180} , R_{181} , R_{182} , R_{183} , R_{184} , R_{185} , R_{186} y R_{187} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ;

j es 0, 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

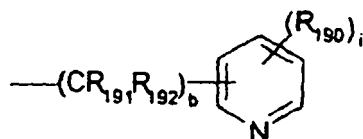
(g)



donde w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

cada uno de R_{188} y R_{189} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ;

(h)



donde

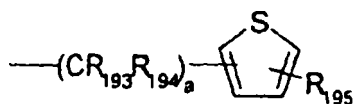
i es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

cada uno de R₁₉₀ es independientemente hidrógeno, alquilo o halógeno;

b es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

cada uno de R₁₉₁ y R₁₉₂ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

(i)

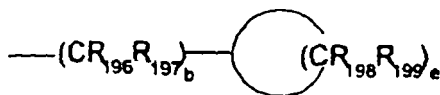


donde

a es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

cada uno de R₁₉₃ y R₁₉₄ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;R₁₉₅ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;

(j)



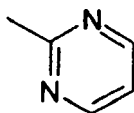
donde

e es 2, 3, 4, 5 ó 6 como se ha definido antes en la presente;

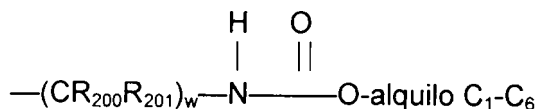
b es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

cada uno de R₁₉₆ y R₁₉₇ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;cada uno de R₁₉₈ y R₁₉₉ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

(k)



(l)

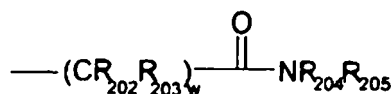


donde

cada uno de R₂₀₀ y R₂₀₁ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

(m)

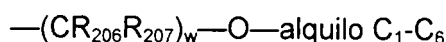


donde

cada uno de R_{202} , R_{203} , R_{204} y R_{205} es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

(n)



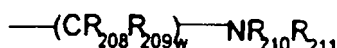
donde

alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está opcionalmente sustituido con hidroxí;

cada uno de R_{206} y R_{207} es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

(o)

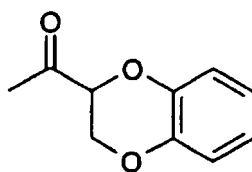


donde

cada uno de R_{208} , R_{209} , R_{210} y R_{211} es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

(p)



La presente invención se refiere a compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula I como se ha representado anteriormente en formas racémicas o estereoisoméricamente puras.

Los términos que se usan en este documento tiene los siguientes significados:

a) La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a una sal de adición de ácidos o a una sal de adición de bases que es compatible con el tratamiento de los pacientes para el uso deseado.

La expresión “sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable” es cualquier sal de adición de ácidos orgánicos o inorgánicos, no tóxica, de los compuestos básicos representados por la Fórmula I o cualquiera de sus intermedios. Entre los ácidos inorgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas se incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y sales metálicas ácidas tales como monohidrógeno-orto-fosfato sódico e hidrógenosulfato potásico. En los ácidos orgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas se incluyen los ácidos mono, di y tricarboxílicos. Son ilustrativos de dichos ácidos, por ejemplo, ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, p-toluenosulfónico y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido 2-hidroxietanosulfónico. Se pueden formar sales de mono o diácido, y dichas sales pueden existir en forma

hidratada, solvatada o sustancialmente anhidra. En general, las sales de adición de ácido de estos compuestos son más solubles en agua y en diferentes disolventes orgánicos hidrófilos, y en comparación con sus formas de base libre, generalmente muestran puntos de fusión más altos.

La expresión “sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales de adición de bases orgánicas o inorgánicas, no tóxicas, de los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de sus intermedios. Son ejemplos hidróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo tales como hidróxidos de sodio, potasio, calcio, magnesio o bario; amoníaco, y aminas alifáticas, alicíclicas o aromáticas tales como metilamina, trimetilamina y picolina. El experto en la técnica conocerá los criterios de selección para la sal adecuada.

- b) El término “estereoisómeros” es un término general para todos los isómeros de las moléculas individuales que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Se incluyen los isómeros imágenes especulares (enantiómeros), geométricos (cis/trans), e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereoisómeros).
- c) El término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo o alquileo de cadena lineal o ramificada, según sea apropiado para la fórmula, especificado por la cantidad de carbonos en el alquilo, por ejemplo, alquilo C₁-C₆ se refiere a alquilo o alquileo de cadena lineal o ramificada, de uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis carbonos, como puede ser el caso, o cualquier intervalo del mismo, por ejemplo, pero sin limitación, C₁-2, C₁-3, C₁-4, C₁-5, C₂-3, C₂-4, C₂-5, C₂-C₆, C₃-C₄, C₃-5, C₃-6, C₄-5, C₄-6, C₅-6, etc.
- d) El término “paciente” se refiere a un animal de sangre caliente, tal como, por ejemplo, rata, ratón, perros, gatos, cobayas y primates tales como seres humanos.
- e) El término “tratar” o “para tratar” se refiere a aliviar los síntomas, eliminar la causa de los síntomas en una base temporal o permanente, o prevenir o retardar la aparición de los síntomas del trastorno o afección indicados.
- f) La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz para tratar el trastorno o afección indicados.
- g) El “vehículo farmacéuticamente aceptable” es un disolvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material no tóxico que se mezcla con el ingrediente activo para permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación capaz de administración al paciente. Un ejemplo de dicho vehículo es un aceite farmacéuticamente aceptable que se utiliza de forma típica para la administración parenteral.
- h) “Psicosis” o “trastornos psicóticos” significa afecciones en las que el paciente experimenta un trastorno mental grave de origen orgánico y/o emocional caracterizado por una alteración de la personalidad y pérdida de contacto con la realidad, a menudo con delirios, alucinaciones o ilusiones. En el término psicosis se incluyen la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico leve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico no especificado de otra forma y trastorno psicótico inducido por sustancias, como se define por el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª ed., publicado en 1994 por la Asociación Psiquiátrica Americana, Washington D.C. USA, incorporado en este documento como referencia.
- i) “Dependencia de sustancias” significa una afección en la que el paciente presenta un patrón anormal de uso de sustancias, que produce un deterioro o malestar clínicamente significativo. Hay un patrón de autoadministración repetida que normalmente produce tolerancia, adicción y una toma de drogas compulsiva.
- j) “Abuso de sustancias” significa una afección en la que el paciente presenta un patrón anormal de uso de sustancias que se manifiesta por consecuencias adversas recurrentes y significativas relacionadas con el uso repetido de sustancias. Puede haber una incapacidad repetida de cumplir las obligaciones diarias, uso repetido en situaciones en las que es físicamente peligroso, múltiples problemas legales y problemas sociales e interpersonales recurrentes. A diferencia de los criterios para la dependencia de sustancias, los criterios para el abuso de sustancias no incluyen tolerancia, adicción o un patrón de uso compulsivo y en su lugar sólo incluyen las consecuencias perjudiciales del uso repetido.
- k) “Enfermedad de Parkinson” significa una afección neurológica que progresa lentamente, caracterizada por temblores, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural. Otras manifestaciones incluyen depresión y demencia.
- l) “Parkinsonismo” significa una afección en la que el paciente presenta signos o síntomas parkinsonianos (es decir temblor, rigidez muscular o acinesia) que se desarrolla en asociación con el uso de medicación neuroléptica.
- m) “Discinesia tardía inducida por neurolépticos” significa un trastorno caracterizado por movimientos involuntarios de la lengua, mandíbula, tronco o extremidades que se ha desarrollado en asociación con el uso de medicación neuroléptica. Los movimientos involuntarios pueden ser coreiformes, atetoides o rítmicos.

- n) “Síndrome de Gilles de la Tourette” significa una afección que se manifiesta por tics motores y vocales. (Un tic es una vocalización o movimiento estereotipado, repentino, rápido, recurrente, no rítmico.) La alteración produce una notable molestia o un deterioro significativo en el aspecto social, ocupacional u otras áreas funcionales importantes. Aparece antes de los dieciocho años y la alteración no se debe a efectos fisiológicos de una sustancia ni a un trastorno general.
- o) “Demencia” significa trastornos caracterizados por el desarrollo de múltiples déficits cognitivos que incluyen el deterioro de la memoria y se deben a los efectos fisiológicos directos de un trastorno general, a los efectos persistentes de una sustancia o a múltiples etiologías (por ejemplo, los efectos combinados de la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad de Alzheimer). Para diagnosticar la demencia es necesario el deterioro de la memoria, que es un síntoma prematuro prominente. Los trastornos de demencia comparten una presentación de síntomas comunes, pero se diferencian basándose en la etiología. Véanse los criterios de diagnóstico en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª ed., Asociación Psiquiátrica Americana.
- p) “Trastornos de ansiedad” significa trastornos que incluyen trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a una enfermedad médica general, trastorno de ansiedad inducida por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado de otra forma, como se define en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª ed.
- q) “Trastornos del sueño” significa trastornos que incluyen trastornos primarios del sueño, trastorno del sueño relacionado con otro trastorno mental, trastorno del sueño debido a una enfermedad médica general y trastorno del sueño inducido por sustancias como se define en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª ed. Los trastornos primarios del sueño son aquellos que no se deben a ninguna de las etiologías indicadas posteriormente (es decir, otro trastorno mental, una enfermedad médica general o una sustancia). Se supone que los trastornos primarios del sueño se producen por anomalías endógenas en los mecanismos de generación o temporización del sueño-vigilia, que a menudo se complican por factores de acondicionamiento. Los trastornos primarios del sueño a su vez se subdividen en disomnias (caracterizadas por anomalías en la cantidad, calidad o temporización del sueño) y parasomnias (caracterizadas por un comportamiento anormal o sucesos fisiológicos que se producen en asociación con el sueño, con fases específicas del sueño o con transiciones entre sueño y vigilia). Un ejemplo representativo de un trastorno primario del sueño es la narcolepsia. La narcolepsia se caracteriza por ataques irresistibles repetidos de sueño reparador, cataplejía e intrusiones recurrentes de elementos de sueño con movimiento rápido de los ojos (REM) en el periodo de transición entre sueño y vigilia.
- r) Los “trastornos del estado de ánimo” son trastornos que tienen una alteración en el estado de ánimo como característica predominante. Como se define en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª ed., los trastornos del estado de ánimo se dividen en los trastornos depresivos (“depresión unipolar”), los trastornos bipolares y dos trastornos basados en la etiología - trastorno del estado de ánimo debido a una enfermedad médica general y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias. Los trastornos depresivos (es decir, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico y trastorno depresivo no especificado de otra forma) se distinguen de los trastornos bipolares por el hecho de que no hay ninguna historia de que se haya producido un episodio maníaco, mixto o hipomaníaco. Los trastornos bipolares (es decir, el trastorno bipolar I, el trastorno bipolar II, el trastorno ciclotímico y el trastorno bipolar no especificado de otra forma) implican la presencia (o historia) de episodios maníacos, episodios mixtos o episodios hipomaníacos, normalmente acompañados por la presencia (o historia) de episodios depresivos mayores.
- s) “Trastorno del ritmo circadiano” significa un patrón persistente o recurrente de interrupción del sueño que conduce a una excesiva somnolencia o insomnio que se debe a un desacoplamiento entre el programa de sueño-vigilia requerido por el entorno de una persona y su patrón circadiano de sueño-vigilia. Las alteraciones del sueño producen molestias clínicamente significativas o deterioro en el aspecto social, ocupacional u otras áreas funcionales importantes. La alteración no se produce exclusivamente durante el transcurso de otro trastorno del sueño u otro trastorno mental. La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga, una medicación) o a una enfermedad médica general.

Compuestos preferidos son aquellos en los que R es un grupo (a) o grupo (k).

Cuando R es un grupo (a), se prefiere además que R_4 sea halógeno o CF_3 . Cuando R es un grupo (k), se prefiere además que R_{12} sea hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o $-CH_2O$ -alquilo C_1-C_6 . Se prefiere que R_2 sea grupo (a), (b) o (n). Cuando R_2 es un grupo (a), se prefiere además que z sea 0 ó 1; e se prefiere que sea 5; y cada uno de R_{27} y R_{28} se prefiere además que se seleccionen independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 . Cuando R_2 es un grupo (b), se prefiere además que M sea hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 y se prefiere además que u sea 0 ó 1. Cuando R_2 es un grupo (n), R_{70} se prefiere que sea hidrógeno y f se prefiere que sea 3.

Realizaciones específicas de la invención incluyen los compuestos mostrados en las tablas en la presente.

ES 2 317 116 T3

Las realizaciones preferidas de la invención son los compuestos de Fórmula I indicados en la Tabla 1 que muestran potencia de D3 mejorada. Los compuestos particularmente preferidos incluyen los siguientes:

- 5 (trans-4-etil-ciclohexil)-amida del ácido 2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-*trans*-ciclopropanocarboxílico
- (trans-4-etil-ciclohexil)-amida del ácido 2-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico
- 10 (trans-4-etil-ciclohexil)-amida del ácido 2-[4-(cloro-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico
- (trans-4-etil-ciclohexil)-amida del ácido 2-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico
- 15 (trans-4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico
- (trans-4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 2-(4-tieno[2,3-*d*]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico
- 20 (trans-4-etil-ciclohexil)-amida del ácido 2-[4-*o*-tolil-piperazin-1-ilmetil]-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico
- (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 2-(4-tieno[2,3-*d*]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico
- 25 (trans-4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 2-(4-tieno[2,3-*d*]isoxazol-3-il-piperazin-1-ilmetil)-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico
- (trans-4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 2R-[4-(1-metil-1H-tieno[3,2-*c*]pirazol-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropano-1R-carboxílico (AVE1734)
- (trans-4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 2R-[4-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropano-1R-carboxílico. MDL 834012
- 35 (3S-Imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropil}-metanona (A002437359)
- (3-imidazol-1-il-propil)amida del ácido 2R-[4-(1-metil-7-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 832654)
- 40 (3S-Imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(7-trifluorometil-metil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropil}-metanona (A002437360)
- (trans-4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 2R-[4-(7-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 833690)
- (3S-Imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(1-metil-6-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropil}-metanona (A002437353)
- 50 (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 2R-[4-(6-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (A002287765)
- (3S-Imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropil}-metanona (A002609935)
- (trans-4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 2R-[4-(6-fluoro-7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 831361)
- 60 (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 2R-[4-(1-metil-1H-tieno[3,2-*c*]pirazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (A002436291)
- (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 2R-{4-[1-(2,2,20-trifluoro-etil)-1H-tieno[3,2-*c*]pirazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (A002287767)
- 65 (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 2R-(4-tieno[2,3-*d*]isoxazol-3-il-piperazin-1-ilmetil)-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 831493)

ES 2 317 116 T3

(trans-4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 2R-(4-benzo[b]tiofen-2-il-piperidin-1-ilmetil)-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 831148)

(trans-4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 2R-[4-(5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-il]quinolin-2-il)-piperazin-1-il-metil]-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 833699)

(3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 2R-(4-tieno[2,3-b]piridin-3-il-piperazin-1-ilmetil)-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 833821)

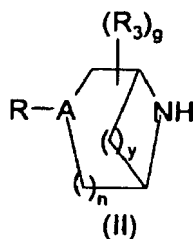
(3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 1-{2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclopropanocarboxílico (MDL 832231)

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por varios métodos. Los esquemas I a VI muestran las rutas diferentes para preparar los compuestos de Fórmula I.

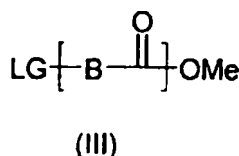
Los compuestos de fórmula (I) de esta invención pueden sintetizarse siguiendo o combinando una o más de las etapas que se describen a continuación, no necesariamente en el orden en el que se presentan. En toda la descripción de las etapas de síntesis, las definiciones de R, R₁, R₂, R₃, g, n, y, B y A son como se han dado antes, a no ser que se indique o defina de otro modo, y otras nomenclaturas que aparecen a continuación tendrán el mismo significado definido en sus primeras apariciones respectivas a no ser que se defina o se indique de otro modo.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con un procedimiento que comprende

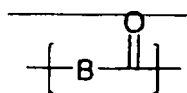
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



en la que R, A, n, y, R₃ y g son como se definen en la fórmula I con un compuesto de fórmula (III)



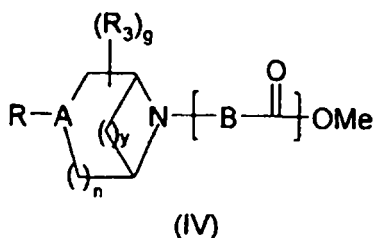
donde



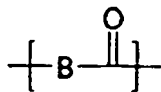
es como se define en la fórmula I y

“LG” es un grupo lábil adecuado seleccionado de cloro, bromo, yodo, mesilo, tosilo, brosil, trifilo, nosilo, nonaflilo o tresilo:

para proporcionar un compuesto de fórmula (IV):

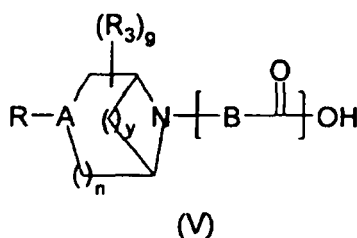


en la que R_3 , g, R, A, y, n y



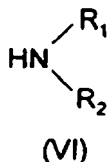
son como se definen en la fórmula I;

(b) hidrolizar un compuesto de fórmula (IV) para proporcionar un compuesto de fórmula (V):



y

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de la fórmula (VI):



en la que R_1 y R_2 son como se definen en la fórmula I;

para proporcionar un compuesto de fórmula (I).

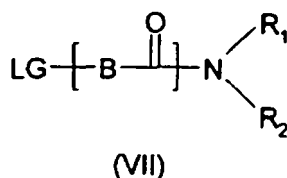
De forma típica, la reacción en la etapa (a) se lleva a cabo en disolvente polar tal como, por ejemplo, trietilamina. La reacción se realiza típicamente a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 85°C durante de aproximadamente 1 a 3 horas.

La reacción en la etapa (b) se lleva a cabo de forma típica en un disolvente miscible en agua tal como, por ejemplo, metanol o 1,4-dioxano en presencia de una base hidróxido acuosa tal como, por ejemplo hidróxido sódico 5 N. La reacción se lleva a cabo de forma típica a una temperatura de aproximadamente 55°C a aproximadamente 65°C durante de aproximadamente 2 a 3 horas.

La reacción en la etapa (c) se lleva a cabo de forma típica en un disolvente polar tal como, por ejemplo, N,N'-dimetilformamida, en presencia de una base débil tal como, por ejemplo, N-metilmorfolina con un reaccionante de acoplamiento adecuado. un reaccionante de acoplamiento adecuado es, por ejemplo, DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida), EEDQ (2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2 dihidroquinolina) o TOTU {tetrafluorborato de O-[(etoxicarbonil) cianometilamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio}. La reacción se lleva a cabo de forma típica a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C durante de aproximadamente 16 a 20 horas.

De forma alternativa, los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con un procedimiento que comprende

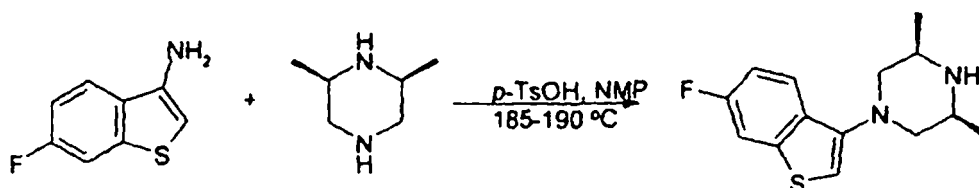
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) en la que R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente en este documento y "LG" es un grupo lábil adecuado seleccionado de cloro, bromo, yodo, mesilo, tosilo, brosilo, trifilo, nosilo, nonaflilo o tresilo:



con un compuesto de fórmula (II) para proporcionar un compuesto de fórmula (I). Esta reacción se lleva a cabo de forma típica en un disolvente polar y una base de amina tal como acetonitrilo y trietilamina a una temperatura de aproximadamente 55°C a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 16 a 20 horas.

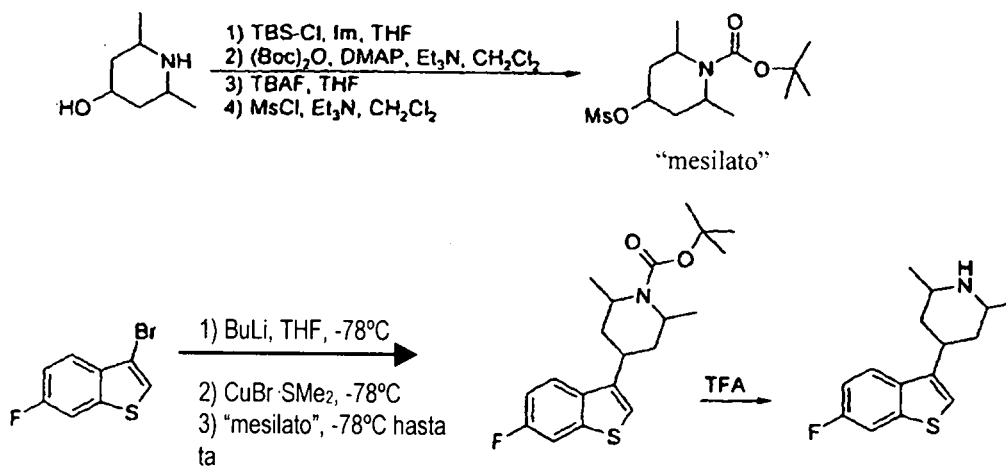
Los compuestos de fórmula (II) bien están disponibles de forma comercial o se pueden preparar por procedimientos de síntesis bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el Esquema I describe el acoplamiento de un benzotiofeno con una piperazina sustituida disponible de forma comercial. La síntesis es análoga para los análogos de piperazina sin sustituir. El nitrógeno de la piperazina que está menos impedido estéricamente es más reactivo y claramente da un producto individual en el acoplamiento de benzo[b]tiofeno. El nitrógeno con más impedimento estérico se puede alquilar seguidamente como antes en las piperazinas no sustituidas.

Esquema I

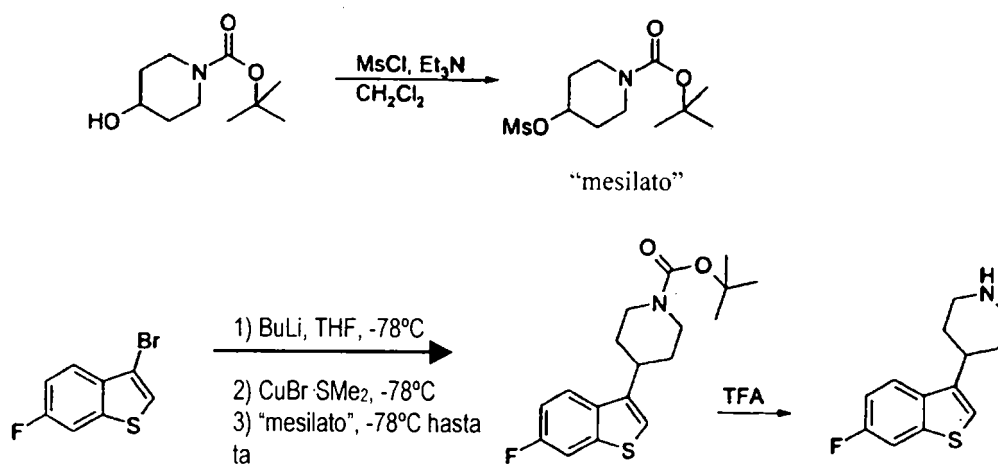


Los compuestos sustituidos con piperidina se pueden preparar por síntesis análogas a las mostradas en los siguientes Esquemas de reacción II y III.

Esquema II

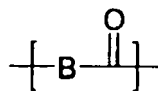


Esquema III



La preparación de diversos aza- y diazacicloheptanos sustituidos se describe por Treiber *et al.* en el documento WO 9725324.

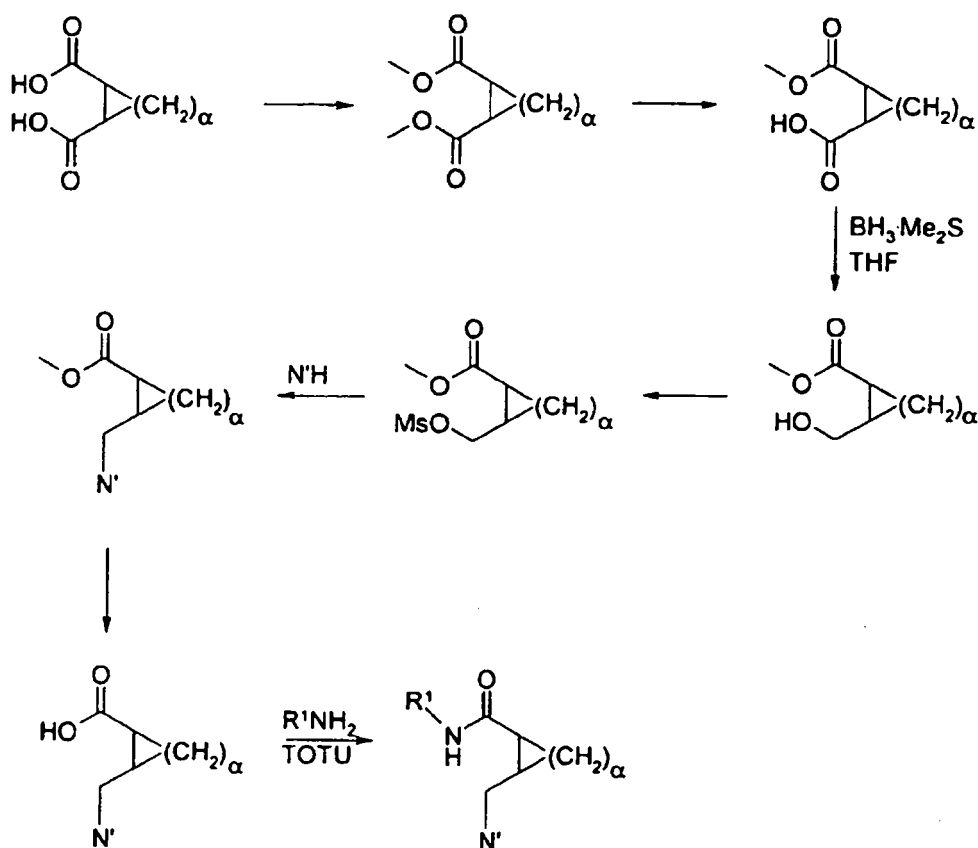
La síntesis de compuestos de fórmula (I) en la que la variable designada como



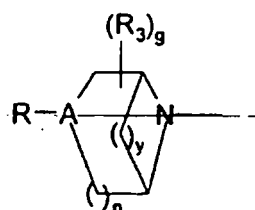
contiene un carbociclo se muestra en el Esquema de reacción IV general. Por razones de simplificación, la descripción de esquemas de síntesis se presenta a continuación para compuestos que contienen este grupo carbocíclico, pero será evidente que se pueden preparar compuestos que no contienen un grupo carbocíclico utilizando los esquemas de síntesis y realizando las modificaciones necesarias.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema IV



α es 1, 2, 3 ó 4; y N' - es



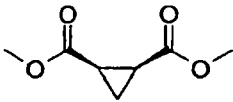
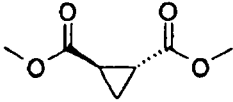
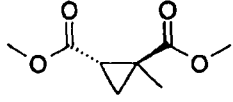
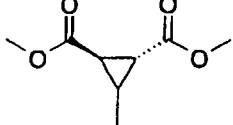
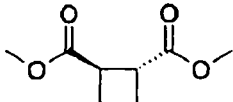
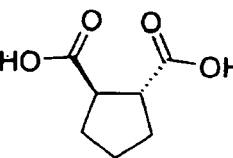
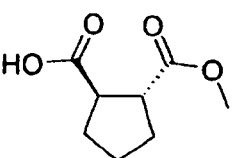
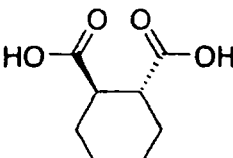
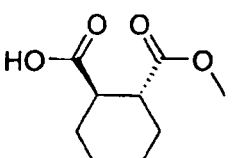
donde R , A , R_3 , y , g y n son como se han definido anteriormente en este documento.

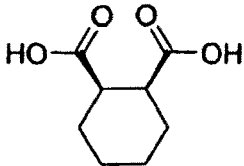
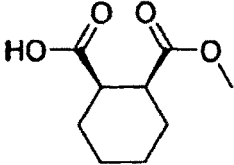
Muchos de los dicarboxilatos o intermedios más avanzados que se describen genéricamente en el Esquema IV están disponibles en el mercado. Varios de ellos se muestran en la Tabla 1. Esta tabla se usa con fines ilustrativos y no pretende limitar el alcance de la presente invención de ningún modo.

ES 2 317 116 T3

Materiales de partida

TABLA I

	Estructura	Nombre	Nº CAS	Proveedor
5		cis-1,2-Ciclopropanodicarboxilato de dimetilo	826-34-6	Acros
10		trans-1,2-Ciclopropanodicarboxilato de dimetilo	826-35-7	Acros
15		1-Metil-trans-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo	702-92-1	Acros
20		3-Metil-trans-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo	28363-79-3	Acros
25		Éster dimetílico del ácido trans-ciclobutano-1,2-dicarboxílico		Syntec
30		Ácido trans-D, L-1,2-ciclopentano-dicarboxílico	1461-97-8	Aldrich
35		Ácido trans-2-carbometoxiciclopentano-1-carboxílico		Rieke
40		Ácido trans-1,2-ciclohexanodicarboxílico	2305-32-0	Aldrich Acros
45		Ácido trans-2-carbometoxiciclohexano-1-carboxílico		Rieke
50				
55				
60				
65				

Estructura	Nombre	Nº CAS	Proveedor
	Ácido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico	610-09-3	Acros
	Ácido cis-2-carbometoxiciclohexano-1-carboxílico		Rieke

Cuando no está disponible en el mercado, el material de partida apropiado puede obtenerse por métodos sintéticos convencionales.

Cuando un compuesto de fórmula (I) se obtiene como una mezcla de enantiómeros, ésta puede separarse por métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, por ejemplo usando una columna de HPLC quiral.

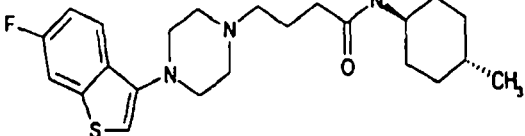
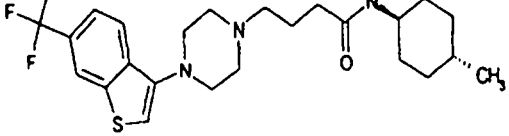
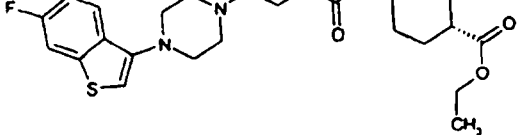
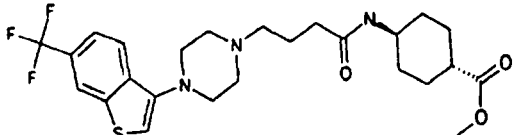
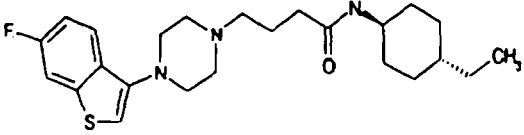
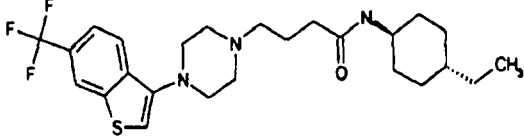
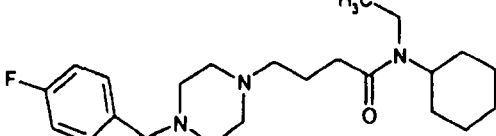
Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) muestran afinidad por los receptores de dopamina, en particular receptores D₃, y se espera que sean útiles en el tratamiento de estados de enfermedad que requieren modulación de dichos receptores, tales como afecciones psicóticas. Los compuestos preferidos de la presente invención son los que tienen mayor afinidad por los receptores D₃ de dopamina que por los receptores D₂ de dopamina.

Un reto importante en la investigación antipsicótica es producir agentes con pocos efectos secundarios. La hipotensión ortostática es un efecto secundario común de los antipsicóticos que está asociada con la alta potencia que tienen estos agentes en el receptor alfa-1 (denominado en lo sucesivo " α -1"). Un objetivo importante de este trabajo fue encontrar agentes con una potencia reducida en α -1.

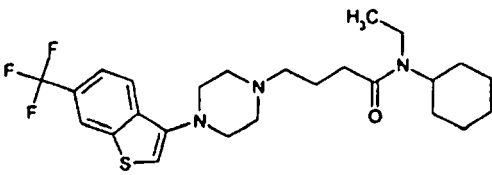
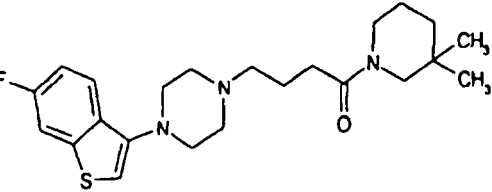
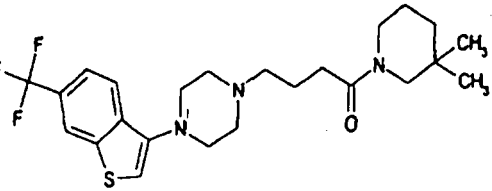
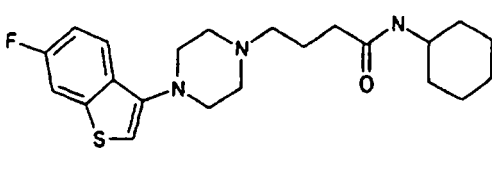
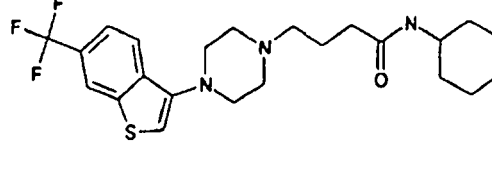
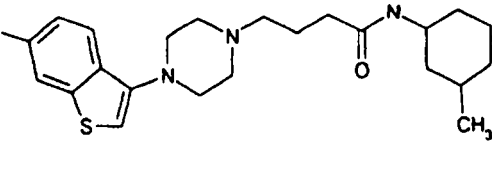
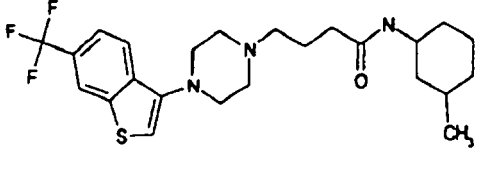
Los 6-trifluorometil benzo[b]tiofenos descritos en la presente memoria tienen una ventaja clara y algo sorprendente sobre los 6-fluoro benzo[b]tiofenos que se muestran en la tabla siguiente. Los 6-fluoro benzo[b]tiofenos son claramente más potentes en el receptor alfa-1 que los 6-trifluorometil benzo[b]tiofenos. Esto se demuestra comparando parejas de análogos que sólo difieren en la sustitución en la posición 6 del benzo[b]tiofeno. En cada caso, el 6-fluoro benzo[b]tiofeno es más potente que el análogo de 6-trifluorometilo correspondiente. En algunos casos, esta pequeña diferencia estructural en la sustitución en la posición 6 produce un cambio drástico en la potencia de α -1. Hay varios ejemplos en los que algunos análogos 6-fluoro presentaron potencia nanomolar, mientras que el análogo 6-trifluorometilo correspondiente presentaba potencia micromolar.

(Tabla pasa a página siguiente)

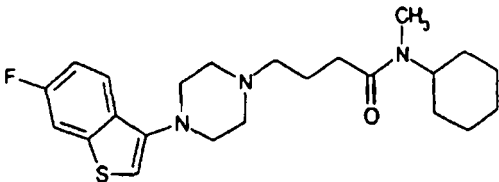
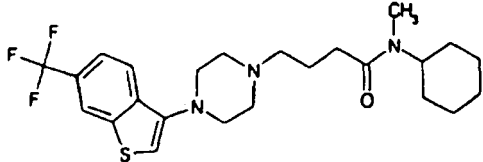
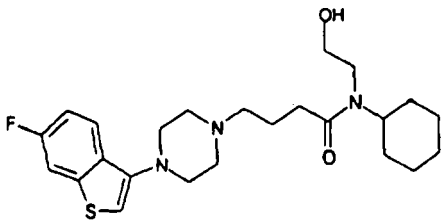
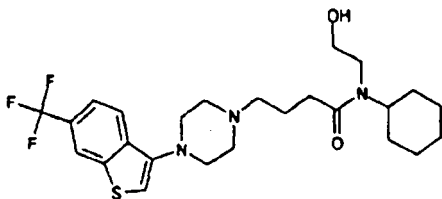
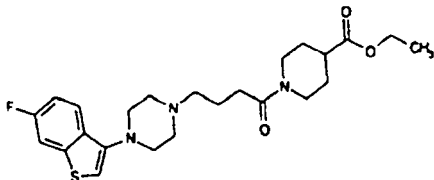
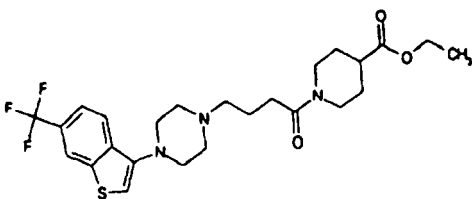
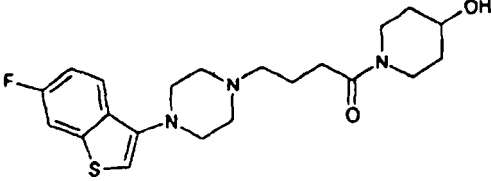
ES 2 317 116 T3

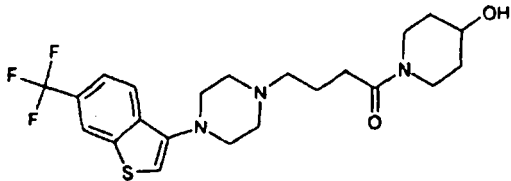
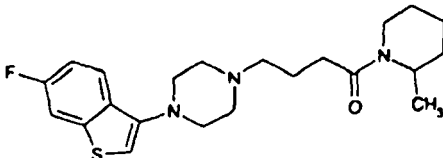
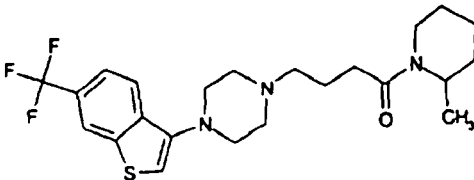
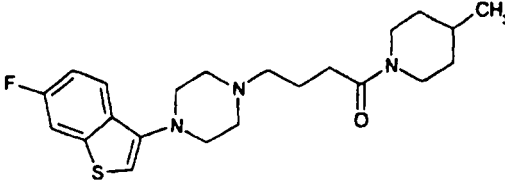
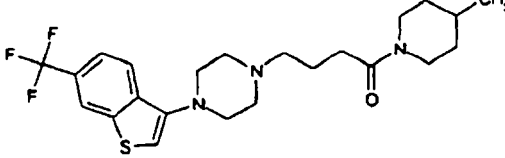
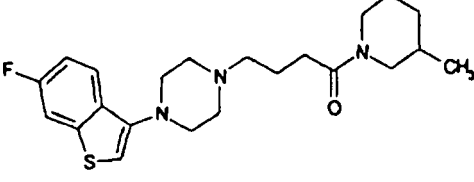
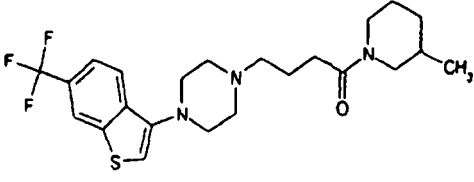
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Ki de halfa1 (nM) h=humano	% I halfa1 h=humano
826844		23,4	
826804			32,8% hln a 1 uM
826845		5,44	
826805			27,8% hln a 1 uM
826846		93,9	
826806			10,3% hln a 1 uM
826849		35,2	

ES 2 317 116 T3

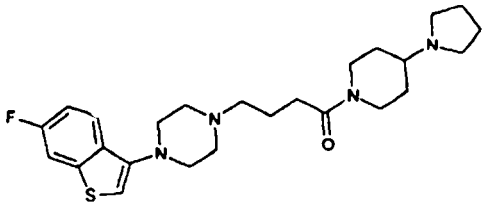
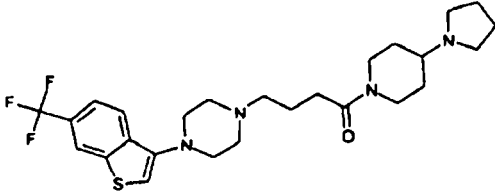
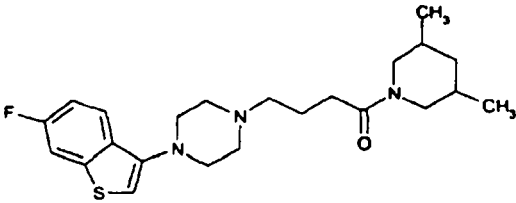
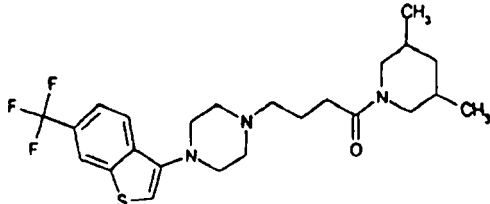
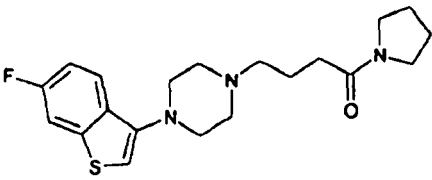
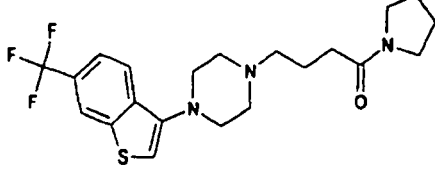
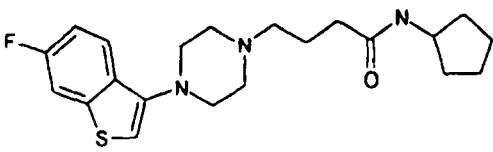
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Ki de halfa1 (nM) h=humano	% I halfa1 h=humano
826809			30,5% hln a 1 uM
826857		9,82	
826817			44,4% hln a 1 uM
826861		9,55	
826821		1280	24% hln a 0,1 uM
826847		0,513	
826807		166000	

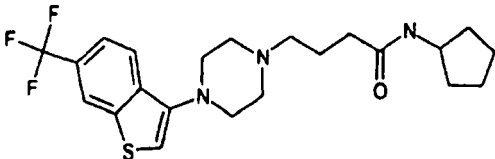
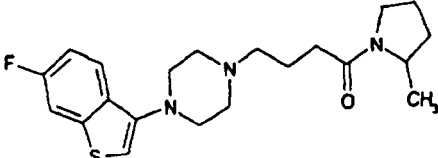
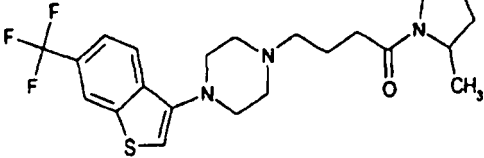
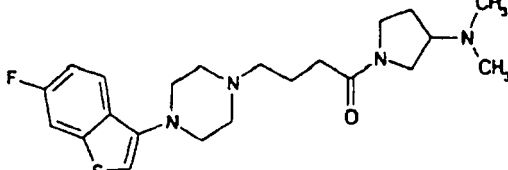
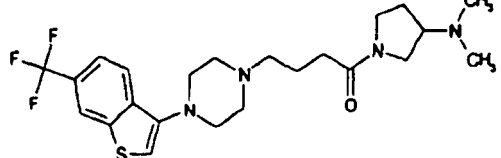
ES 2 317 116 T3

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Ki de halfa1 (nM) h=humano	% I halfa1 h=humano
826848		12,3	
826808		126	
826850		28,4	
826810		200	
826851		18,9	
826811		223	
826852		6,16	

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Ki de halfa1 (nM) h=humano	% I halfa1 h=humano
826812		658	
826853		0,258	
826813		57	
826854		0,0713	
826814		89,3	
826855		0,889	
826815		80,5	

ES 2 317 116 T3

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Ki de halfa1 (nM) h=humano	% I halfa1 h=humano
826856		15,3	
826816		249	
826858		9,42	
826818		124	
826859		4	
826819		49	
826860		0,516	

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Ki de halfa1 (nM) h=humano	% I halfa1 h=humano
826820		129	
826862		0,637	
826822		32,2	
826863		32,2	
826823		148	

Son compuestos especialmente preferidos de la presente invención los que tienen una baja susceptibilidad de unirse al receptor α -1 y que al mismo tiempo tienen una mayor afinidad por los receptores de dopamina D_3 que por los receptores D_2 .

La afinidad por el receptor puede medirse usando una metodología convencional tal como la descrita más adelante.

Unión de [N-Metil- 3 H]espiroperidol a receptores de dopamina D_3 humanos clonados

Propósito

Este ensayo mide la actividad *in vitro* de compuestos sobre receptores de dopamina (D_3) humanos clonados y predice las propiedades de bloqueo directo de dopamina de supuestos agentes neuropsiquiátricos en receptores de dopamina D_3 humanos.

Métodos

A. Clonación

Se aisló el gen D_3 a partir de una biblioteca de ADNc estriatal humano (Stratagene). El gen se secuenció y se subclonó en el vector de expresión RC/RSV (Invitrogen). Se transfectaron de manera estable células CHO (ovario de

ES 2 317 116 T3

hámster chino) con 10 μg del plásmido D₃/RSV usando el método DOTAP de Boehringer Mannheim y se aislaron 72 clones que eran resistentes a G418. Usando ARNm y los datos de desplazamiento de unión se identificó un solo clon de alta expresión. Este clon después se cultivó en lotes grandes para desarrollar un ensayo en formato de 96 pocillos.

B. Cultivo celular

1. Una placa (10 cm) con aproximadamente 2-3 millones de células D₃ por placa se incuba con 1 ml de Tripsina-EDTA a temperatura ambiente durante -2 min o hasta que las células se han despegado de las placas. Se añaden cuatro ml de medio F12 de Ham + Suero Bovino Fetal al 10% + Penicilina al 1%/Estreptomicina + G418 (400 $\mu\text{g}/\text{ml}$) para resuspender las células y se añade 1 ml de esto a cada placa grande (15 cm) que contiene 19 ml del mismo medio que se ha mencionado anteriormente.
2. Las 5 placas grandes se incuban a 37°C + 5% de CO₂ durante ~ 3 días o hasta que las células son confluentes.
3. Después de que estas placas sean confluentes, se dividen en 10 placas grandes. El medio se retira por aspiración, se añaden 2 ml de Tripsina-EDTA a cada placa y las placas se incuban a TA durante 2 min o hasta que las células se hayan despegado de la placa. Se añaden 8 ml de medio F12 (el mismo medio del punto 1 anterior) a cada placa (10 ml en total) para resuspender las células y se transfieren 5 ml a las 2 nuevas placas que contienen 15 ml del medio F12.
4. Las 10 placas grandes se incuban a 37°C + 5% de CO₂ durante ~ 2 días o hasta que las células son confluentes.
5. Las 10 placas grandes se dividen en 60 placas grandes (usando Tripsina-EDTA como en el punto 3 con la excepción de que se añaden 4 ml de medio F12 a las células resuspendidas y se ponen alícuotas de 1 ml en 6 placas nuevas que contienen 19 ml de medio F12 cada una).
6. Las placas se incuban a 37°C + 5% de CO₂ durante ~ 3 días o hasta que las células son confluentes.
7. Las 60 placas grandes después se dividen en 60 frascos cilíndricos (100-150 millones de células/frasco). El medio se aspira, se añaden 2 ml de Tripsina-EDTA a cada placa y se incuban a TA durante -2 minutos o hasta que las células se despegan de las placas. Se añaden 8 ml de medio F12 a cada placa para resuspender las células y se añaden los 10 ml a 1 frasco cilíndrico que contiene 90 ml del medio F12.
8. Los 60 frascos cilíndricos se ponen inmediatamente sobre sus lados y se transfieren al incubador de frascos cilíndricos. Se incuban a 37°C + 5% de CO₂ durante ~ 3-5 días. Las células se centrifugan al 30-40% de la velocidad del motor en el incubador Forma.
9. El medio se vierte y las células se lavan 2 veces en PBS.
10. Las células se retiran por raspado en 20 ml de PBS y los frascos se aclaran de nuevo con 5 ml de PBS para retirar cualquier célula que quede. Las células se almacenan en hielo antes de la preparación de las membranas.
11. El rendimiento para 60 frascos cilíndricos de D₃ ha variado desde ~ 260-500 mg.

Nota: Todos los reactivos de cultivo de tejidos proceden de Gibco-BRL.

C. Preparación de membrana

Las células se recogen en tubos de centrífuga de 250 ml con 100 volúmenes de solución salina tamponada con fosfato (PBS) fría y se centrifugan (1200xG durante 10 min a 4°C). El medio se retira y se añaden 100 ml de PBS a cada tubo de centrífuga, las células se resuspenden y se centrifugan de nuevo. El PBS se retira y el sedimento final se homogeneiza en un volumen apropiado de DMSO al 10% con un polytron en hielo a potencia media.

D. Ensayo de proteínas de Lowry

Se añade una muestra de homogeneizado de membrana de 200 μl a 200 μl de SDS al 1%, se somete a agitación vorticial y se deja en reposo durante 5 min. Se ensayan alícuotas (25, 50 y 100 μl) de esta mezcla por duplicado siguiendo el protocolo de ensayo de proteínas Bio-Rad DC convencional (kit con número de catálogo 500-0112) y usando el reactivo S. Las lecturas de absorbancia se realizan a 750 nm (nota: las lecturas de DO de proteína más precisas están entre 0,1-0,5 unidades). La concentración de proteína se calcula usando una curva patrón generada simultáneamente con albúmina de suero bovino como patrón.

ES 2 317 116 T3

E. Condiciones de almacenamiento/congelación

- Después de la determinación de la concentración de proteínas y del análisis de Scatchard, la proteína se diluye en agua destilada con 10% de DMSO hasta el volumen apropiado basándose en los niveles de expresión (B_{max}).
5 Después se recogen alícuotas de la proteína concentrada en tubos Eppendorf de 1,5 ml de tapa roscada y se ponen en un congelador a -80°C.

F. Reactivos del Ensayo de Unión

- 10 1. Tampón tris 0,5 M, pH 7,7
- a) 44,4 g de Tris HCl
26,5 g de Base Tris
15 c.s hasta 1 litro (tampón Tris 0,5 M, pH 7,7 a 37°C)
- b) realizar una dilución 1:10 en H₂O destilada (tampón Tris 0,05 M, pH 7,7)
- 20 2. Sales fisiológicas que contienen el tampón Tris
- a) Tampón de reserva

NaCl	7,014 g
KCl	0,372 g
CaCl ₂	0,222 g
MgCl ₂	0,204 g
c.s. hasta 100 ml con tampón Tris 0,5 M	

- b) Diluir 1:10 en H₂O destilada. Esto produce Tris HCl 0,005 M, pH 7,7, que contiene NaCl (120 mM), KCl (5 mM), CaCl₂ (2 mM) y MgCl₂ (1 mM) Optional: se añade ácido ascórbico al 0,1% y se comprueba el pH (en ensayos con compuestos que se pueden oxidar).
3. a) solución madre de polietilenimina al 1,0% en Tris 0,5 M (reactivo 1.a)
b) Diluir 1:10 en H₂O destilada
4. El [N-metil-³H]-espiroperidol (60-90 Ci/mmol) se obtiene en New Engly Nuclear; nº de catálogo NET-856.
- 50 Para las determinaciones de K_i: [³H]NMSP se lleva hasta una concentración de 2,7 nM en tampón 2b, de tal manera que cuando se añaden 150 µl a cada tubo, se consigue una concentración final de 0,4 nM en el ensayo de 1 ml. Se toman muestras de CPM total añadido para cada experimento para calcular la concentración total de ligando.
5. S(-)-Eticlopride se obtiene en Research Biochemicals International (RBI, número de catálogo E-101). Se realiza una solución madre refrigerada (adecuada durante un periodo de hasta un mes) de S(-)-eticlopride a una concentración 30 pM en tampón 2b. Se añaden cien microlitros a 3 pocillos para la determinación de la unión no específica (esto produce una concentración final de 3 µM en el ensayo de 1 ml).
6. Compuestos de ensayo
- Para la mayoría de los ensayos, se realiza una solución madre 100 µM del compuesto de ensayo en un disolvente adecuado (normalmente <0,1% de ácido acético) y se diluye en serie con tampón 2b, de tal manera que cuando se combinan 100 µl de fármaco con el ensayo total de 1 ml, se consiguen concentraciones finales que varían de 10⁻⁵-10⁻⁸ M. De manera característica, se estudian ocho concentraciones para cada ensayo; sin embargo, pueden usarse concentraciones mayores o menores, dependiendo de la potencia del fármaco.

ES 2 317 116 T3

G. Ensayo de unión

750 μ l de tejido

5 150 μ l de [3 H]NMSP

100 μ l de vehículo (para la unión total) o (-)-eticlopride 30 μ M (para la unión no específica) o la concentración de fármaco apropiada.

10 Las placas de 96 pocillos Unifilter GF/B de Packard se incuban durante >1 h a 25°C en polietilimina al 0,1% (de 3,b). El tejido frío se añade al final y se mezcla en un agitador orbital durante unos segundos, y después se incuba a 37°C durante 30 min en un baño de agua con agitación. El ensayo se para por filtración rápida a través de las placas Unifilter de Packard. Después, las membranas de filtro se lavan con 15 ml de tampón Tris 0,05 M enfriado con hielo. Después, los filtros se secan (~15 min con una lámpara térmica o se incuban durante 15 min en un horno a 60°C) y se aplica un cierre inferior. Después se añaden 40 μ l de cóctel de centelleo Packard Microscint 20 y se aplica un precinto superior permanente (Tipo P) y se sella con calor. Después, las placas se agitan en un agitador orbital durante 1 h y se ponen en el aparato Topcount de Packard y se hace el recuento durante al menos 5 minutos para cada punto.

20 La unión específica se define como la diferencia entre la unión total y la unión en presencia de S-(-)-eticlopride 3 μ M. La unión total es aproximadamente 10% del ligando total añadido. Las determinaciones de Cheng-Prusoff (K_i) se llevan a cabo usando el software de Prism, usando un análisis de curva de competición de un sitio, donde las partes superior e inferior de la regresión no lineal se mantienen constantes a un porcentaje de inhibición de 0% y 100%. El porcentaje de inhibición con cada concentración de fármaco es la media de las determinaciones por duplicado.

25 Unión de [N-Metil- 3 H]espiroperidol a receptores de dopamina D₂ largo humanos clonados.

Propósito

30 Este ensayo mide la actividad in vitro de fármacos en receptores de dopamina D₂ largo (D₂L) humanos clonados, y predice las propiedades directas de desplazamiento de la dopamina de agentes neuropsiquiátricos, cardiovasculares y renales en los receptores de dopamina D₂ humanos.

35 Métodos

A. Clonación

40 El gen de D₂L se aisló de una biblioteca de ADNc del estriado humano (caudado/putamen). El gen se secuenció y se subclonó en el vector de expresión pRC/RSV (Invitrogen). Se transfectaron células CHO (Ovario de hámster chino) establemente y se aislaron 72 clones que eran resistentes a la geneticina (G418). Usando el ARNm y los datos de unión, se identificó una sola línea celular de alta expresión (#44). Esta línea celular después se cultivó en cultivo en suspensión para desarrollar un ensayo en formato de 96 pocillos.

45 B. Condiciones de Cultivo de Células

1. Medio para cultivos de CHO adherentes:

50 Ham F12 + suero bovino fetal al 10% (FBS) + geneticina 400 μ g/ml (G418) + penicilina-estreptomicina (P/S)10 ml/l (pen-strep).

2. Las células se transfieren al cultivo en suspensión cuando están disponibles al menos 1,5 millones de células (esto da 300.000 células/ ml en un matraz centrifugador de 50 ml; esta es la densidad de la suspensión ideal). Las células se retiran de los matraces con tripsina, se centrifugan (1000 x G) y se resuspenden en medio limpio:

55 CHO-SFM-II al 50%+ Ham F12 w al 50%/FBS al 10% (conc. final de FBS 5%) + G418 400 μ g/ml + pen-strep (10 ml/l).

60 3. Después de la transferencia al cultivo en suspensión, se controla el crecimiento y la viabilidad celular se evalúa usando exclusión con azul de Trypan. Se registran los recuentos de células totales y viables en 5 sectores del hemocitómetro. Cuando la densidad de células viables alcanza 600.000 células/ ml, se duplica el volumen.

65 4. Después de 1 semana de crecimiento en medio 50/50, las células se centrifugan y se transfieren a un nuevo matraz centrifugador y se vuelve a poner CHO-SFM II al 75%/ F12 de Ham al 25%+ FBS al 10% más la penicilina-estreptomicina y G418. Después, cada 3 días el medio se sustituye por medio nuevo que contiene una cantidad decreciente de FBS, como sigue:

ES 2 317 116 T3

ml de CHO SFM: ml de Ham F12	Conc Final % de FBS
87,50: 12,5	1,25
93,75: 6,25	0,625
99,00: 1,00	0,1

5. El medio de cultivo de mantenimiento final se prepara como sigue:

Una mezcla madre de 10 ml de pen-estrep, 0,5 ml de G418 a 400 mg/ml (principio activo; concentración final: 200 mg/ml) y 1 ml de FBS se mezcla, se filtra y se refrigera. Se añade un volumen (11,5 ml) de esta mezcla a un frasco de 1 litro recién abierto de CHO-SFM II.

C. Preparación de membrana

Las células se recogen en tubos de centrifuga de 250 ml con 100 volúmenes de solución salina tamponada con fosfato (PBS) fría y se centrifugan (1200xG durante 10 min a 4°C). El medio se retira y se añaden 100 ml de PBS a cada tubo de centrifuga, las células se resuspenden y se centrifugan de nuevo. El PBS se retira y el sedimento final se homogeneiza en un volumen apropiado de PBS con un polytron en hielo a potencia media.

D. Ensayo de proteínas de Lowry

Se añade una muestra de homogeneizado de membrana de 200 μ l a 200 μ l de SDS al 1%, se somete a agitación vorticial y se deja en reposo durante 5 min. Se ensayan alícuotas (25, 50 y 100 μ l) de esta mezcla por duplicado siguiendo el protocolo de ensayo de proteínas Bio-Rad DC convencional (kit con número de catálogo 500-0112) y usando el reactivo S. Las lecturas de absorbancia se realizan a 750 nm (nota: las lecturas de DO de proteína más precisas están entre 0,1-0,5 unidades). La concentración de proteína se calcula usando una curva patrón generada simultáneamente con albúmina de suero bovino como patrón.

E. Condiciones de almacenamiento/congelación

Después de determinar la concentración de proteína, la proteína se diluye en agua destilada con DMSO al 10% hasta el volumen adecuado basado en los niveles de expresión (Bmax). La proteína concentrada se divide en partes alícuotas en tubos Eppendorf de 1,5 ml con tapa de rosca y se ponen en un congelador a -80°C.

F. Reactivos del Ensayo de Unión

1. Tampón tris 0,5 M, pH 7,7

a) 44,4 g de Tris HCl

26,5 g de Base Tris

c.s hasta 1 litro (tampón Tris 0,5 M, pH 7,7 a 37°C)

b) realizar una dilución 1:10 en H₂O destilada (tampón Tris 0,05 M, pH 7,7)

2. Sales fisiológicas que contiene el tampón Tris

a) Tampón de reserva

NaCl	7,014 g
KCl	0,372 g
CaCl ₂	0,222 g
MgCl ₂	0,204 g
c.s. hasta 1,00 ml con tampón Tris 0,5 M	

ES 2 317 116 T3

- b) Diluir 1:10 en H₂O destilada. Esto produce Tris HCl 0,005 M, pH 7,7, que contiene NaCl (120 mM), KCl (5 mM), CaCl₂ (2 mM) y MgCl₂ (1 mM) Opcional: se añade ácido ascórbico al 0,1% y se comprueba el pH (en ensayos con compuestos que se pueden oxidar).

3. a) solución madre de polietilenimina al 1,0% en Tris 0,5 M (reactivo 1.a)

- b) Diluir 1:10 en H₂O destilada

4. El [N-metil-³H]-espiroperidol (60-90 Ci/mmol) se obtiene en New Engly Nuclear; n° de catálogo NET-856.

Para las determinaciones de K_i: [³H]NMSP se lleva hasta una concentración de 2,7 nM en tampón 2b, de tal manera que cuando se añaden 150 µl a cada tubo, se consigue una concentración final de 0,4 nM en el ensayo de 1 ml. Se toman muestras de CPM total añadido para cada experimento para calcular la concentración total de ligando.

5. S(-)-Eticlopride se obtiene en Research Biochemicals International (RBI, número de catálogo E-101). Se realiza una solución madre refrigerada (adecuada durante un periodo de hasta un mes) de S(-)-eticlopride a una concentración 30 µM en tampón 2b. Se añaden cien microlitros a 3 pocillos para la determinación de la unión no específica (esto produce una concentración final de 3 µM en el ensayo de 1 ml).

6. Compuestos de ensayo

Para la mayoría de los ensayos, se realiza una solución madre 100 µM del compuesto de ensayo en un disolvente adecuado (normalmente <0,1% de ácido acético) y se diluye en serie con tampón 2b, de tal manera que cuando se combinan 100 µl de fármaco con el ensayo total de 1 ml, se consiguen concentraciones finales que varían de 10⁻⁵ - 10⁻⁸ M. De manera característica, se estudian ocho concentraciones para cada ensayo; sin embargo, pueden usarse concentraciones mayores o menores, dependiendo de la potencia del fármaco.

G. Ensayo de unión

750 µl de tejido

150 µl de [³H]NMSP

100 µl de vehículo (para la unión total) o (-)-eticlopride 30 µM (para la unión no específica) o la concentración de fármaco apropiada.

Las placas de 96 pocillos Unifilter GF/B de Packard se incuban durante >1 h a 25°C en polietilimina al 0,1% (de 3,b). El tejido frío se añade al final y se mezcla en un agitador orbital durante unos segundos, y después se incuba a 37°C durante 30 min en un baño de agua con agitación. El ensayo se para por filtración rápida a través de las placas Unifilter de Packard. Después, las membranas de filtro se lavan con 15 ml de tampón Tris 0,05 M enfriado con hielo. Después, los filtros se secan (~15 min con una lámpara térmica o se incuban durante 15 min en un horno a 60°C) y se aplica un cierre inferior. Después se añaden 40 µl de cóctel de centelleo Packard Microscint 20 y se aplica un precinto superior permanente (Tipo P) y se sella con calor. Después, las placas se agitan en un agitador orbital durante 1 h y se ponen en el aparato Topcount de Packard y se hace el recuento durante al menos 5 minutos para cada punto.

La unión específica se define como la diferencia entre la unión total y la unión en presencia de S(-)-eticlopride 3 µM. La unión total es aproximadamente 10% del ligando total añadido. Las determinaciones de Cheng-Prusoff (K_i) se llevan a cabo usando el software de Prism, usando un análisis de curva de competición de un sitio, donde las partes superior e inferior de la regresión no lineal se mantienen constantes a un porcentaje de inhibición de 0% y 100%. El porcentaje de inhibición con cada concentración de fármaco es la media de las determinaciones por duplicado.

ES 2 317 116 T3

Unión de [^3H]prazosina a receptores alfa-1a adrenérgicos (α_{1a}) humanos clonados expresados en células de ovario de hámster chino (CHO)

5	Propósito:	Este ensayo <i>in vitro</i> se diseña como una investigación para identificar compuestos que presentan una afinidad por el subtipo de adrenoceptor α_{1a} humano expresado en fragmentos de membrana de células CHO. El ensayo mide la capacidad de los compuestos de ensayo de desplazar [^3H]prazosina de sitios α_{1a} .
10		
15		La identificación de múltiples adrenoceptores α_1 vasculares (α_{1a} , α_{1b} , α_{1d}) <i>in vitro</i> ha proporcionado impulsos para definir el papel o papeles de estos subtipos en la regulación cardiovascular <i>in vivo</i> (Vargas y Gorman, 1995).
20		Los estudios hemodinámicos realizados en rata anestesiada sugieren que los receptores α_{1a} vasculares son el subtipo principal implicado en la regulación simpática de la resistencia periférica y la presión arterial sistémica (Piascik et al., 1989). Se produjeron pruebas adicionales de una implicación de receptores α_{1a} periféricos en el mantenimiento de la presión arterial por los descubrimientos de que el antagonista selectivo de α_{1a} 5-MU reducía de una manera dependiente de la dosis la presión arterial en reposo en perros conscientes despiertos (Piascik et al., 1989). La incapacidad demostrada del antagonista irreversible, cloroetilclonidina, para reducir la presión arterial en ratas cuando se administra por vía intravenosa, es una prueba sólida contra el papel de los receptores α_{1b} y α_{1d} en la regulación aguda de la presión arterial (Vargas et al., 1993).
25		
30		
35		
40		Por lo tanto, se cree que la unión de compuestos a los receptores adrenérgicos α_{1a} es una buena medida de la capacidad de un compuesto de producir hipotensión ortostática y sedación como efectos secundarios. La prazosina es un potente antagonista del subtipo de adrenoceptores α_{1a} humanos, que se ha clonado y se expresa en fragmentos de membrana de células CHO.
45		
50	receptor α_{1a}:	La clonación del ADNc de α_{1a} humano se realizó en primer lugar por medio de la selección de una biblioteca de ADNc de próstata humana (Clontech), a partir de la cual se obtuvo una porción de la región codificante. Este fragmento de ADN después se usó para seleccionar una biblioteca genómica de leucocitos humanos (Clontech), y se obtuvo el resto de la secuencia codificante. Posteriormente, estos dos fragmentos se unieron entre sí. Después, la secuencia codificante entera se secuenció completamente, incluyendo la secuencia de PCR correspondiente con la
55		
60		
65		

ES 2 317 116 T3

5		secuencia codificante genómica original, asegurando de esta manera que los sitios de corte y empalme se unían correctamente (Schwinn et al., 1995). Una vez secuenciado, el gen se subclonó en el vector de expresión pcDNA3 (Invitrogen). Después se usó ADN plasmídico para la transfección de células CHO y se aislaron clones resistentes a G418. Se eligió un clon que expresaba altos niveles del receptor $h\alpha_{1a}$ (determinado por ARNm y por los datos de unión al receptor) y se caracterizó farmacológicamente.
10		
15	<u>Medio de cultivo:</u>	Ingredientes de Medios para el Cultivo de CHO Adherentes que Expresan α_{1a} :
20		A. F12 de HAM (Cellgro)
25		B. Suero Bovino Fetal (FBS) filtrado a través de un filtro de 0,2 micrómetros, al 10% (Cellgro)
30		C. Penicilina-estreptomicina filtrada a través de un filtro de 0,2 micrómetros, al 1% (Cellgro)
35		D. G418 filtrado a través de un filtro de 0,2 micrómetros (Geneticina 400 μ g/ml)(Cellgro)
40		Las células se cultivan usando métodos y procedimientos establecidos en placas de cultivo de 150x25mm (aumento a escala hasta 100 placas) o por una combinación de estas placas y 70 frascos cilíndricos. Un ciclo de cultivo/recolección típicamente requiere 2 semanas y produce entre 100 y 400 mg de proteína. Las placas o frascos se incuban a 37°C + 5% de CO ₂ .
45	<u>Almacenamiento:</u>	Las células se recogen por raspado mecánico, se lavan usando PBS, se recogen en tubos de centrifuga de polipropileno Corning de 250 ml, se centrifugan (1500 RPM) y se resuspenden en DMSO al 10% en dH ₂ O (el volumen final por recolección es de aproximadamente 50 ml). La determinación de las proteínas se realiza usando el kit de ensayo Biorad DC. Finalmente, se ponen alícuotas del volumen apropiado en un Crioial Corning de 2 ml (10 mg/1-1,5 ml) que se almacena a -80°C.
50		
55	<u>Datos del Lote</u>	α_{1a} (clon nº 7)
60	<u>Actual:</u>	Lote 1/14/98
65		Concentración de Receptor
		2418 fmoles/mg de proteína
		K _d
		0,18 nM
		Volumen
		1,5 ml/criovial
		Concentración de proteína
		~ 10 mg/1,5 ml

ES 2 317 116 T3

Requisitos del ensayo:	0,5 crioviales por placa de 96 pocillos (volumen de ensayo = 200 µl/pocillo)
[³H]-Ligando:	[7-metoxi- ³ H]-Prazosina: 1,0nM (NEN, NET-823) 70-87 Ci/mmol
Materiales:	Mesilato de fentolamina (Research Biochemicals Int. nº P-131)
	placas de fondo plano de 96 pocillos (Beckman)
	Placa Unifilter GF/B (Packard)
	Polietilenimina (Sigma nº P-3134)
	Recolectores de Células TomTec o Packard Filtermate 196
	Contador de centelleo TopCount de Packard
Tampones:	A: Tris HCl 50 mM; ascorbato al 0,1%, pH 7,7 (tampón de incubación)
	B: Tris HCl 50 mM; pH 7,7 (tampón de lavado)
Procedimiento:	Las adiciones de ensayo son las siguientes (en el orden indicado):
	<u>Unión Total</u> = 50 µl de tampón A + 50 µl de [³ H]prazosina + 100 µl de membrana
	<u>Unión No Esp.</u> = 50 µl de fentolamina 10 µM + 50 µl de [³ H]prazosina + 100 µl de membrana
	Comp Ensayo = 50 µl de compuesto + 50 µl de [³ H]prazosina + 100 µl de membrana
	Los compuestos a evaluar se pesan para producir una solución madre 10 mM en DMSO en una placa de poliestireno de 24 pocillos. Esto se diluye en dH ₂ O hasta que se consigue una solución madre 0,5 mM. Se realizan diluciones seriadas en tampón A a partir de las cuales se realizan adiciones de 50 µl a la placa por duplicado para conseguir las concentraciones finales deseadas. Típicamente, se usa una placa de 96 pocillos para evaluar 11 compuestos a 4 concentraciones (10 ⁻⁶ -10 ⁻⁹ M) por duplicado. La unión total y la unión no específica se determinan por cuadruplicado. Normalmente se procesa un patrón con cada ensayo.
	La [³ H]Prazosina se prepara en Tampón A de tal manera que cuando se añaden 50 µl por pocillo, la concentración final es 1,0 nM en un volumen de ensayo final de 200 µl. La concentración final debe verificarse procesando una muestra en un contador de centelleo antes de la adición de la [³ H]prazosina a la placa de 96 pocillos. Nota: la radiactividad debe prepararse justo antes de realizar las adicionales de manera que no se integre en el banco durante mucho tiempo.

ES 2 317 116 T3

5	Pretratamiento de Placas Packard GF/B: Las placas de filtro se pre-humedecen durante al menos 30 min en Tampón B enfriado con hielo que contiene polietilenimina al 0,05% (200 µl/200 ml) para maximizar la eficacia de filtración y minimizar la unión de blanco al filtro.
10	Incubación y Filtración: Una vez que se han añadido (y mezclado) el tampón, los compuestos, la [³ H]prazosina y la membrana, las placas de 96 pocillos se incuban durante 40 min a 37°C y se separan 3-5 min. A los 40 min, las placas se filtran usando un Recolector de Células Automático Tomtec. La filtración se continúa inmediatamente por lavados de tampón B enfriado con hielo (volumen total -7 ml).
20	Secado y Recuento: Cada placa de filtro se seca debajo de una lámpara térmica durante 15 min. La parte posterior de la placa se sella y se añaden 40 µl de fluido microscint Packard por pocillo. Usando una película Packard, cada placa se sella con calor antes de contarse en un contador de Centelleo Packard Topcount. Se ha escrito un programa que cuenta cada placa dos veces enviando datos DPM, CPM y TSIS al disco y a la impresora.
35	Análisis de los resultados: Los datos DPM y CPM de partida se capturan en un disco y se importan en uno de varios paquetes de software (Graphpad Prism Ver 2,0, Excel) que residen en la LAN (red de área local). La unión específica se define como la diferencia entre la unión total y la unión en presencia de fentolamina 10 µM. La unión total es menos de 10% del ligando total añadido. En el cálculo de los valores de CI_{50} y K_i (ecuación de Cheng-Prusoff, 1973) se emplea un software que usa análisis de curva de competición de un sitio. La parte superior e inferior de la regresión no lineal se mantienen constantes 0% y 100% de inhibición. El porcentaje de inhibición con cada concentración de fármaco es la media de las determinaciones por duplicado.
55	Referencias: Vargas, H.M y A.J. Gorman. Life Sciences. Vol. 57, N°. 25, páginas 2291-2308, 1995.
	Morrow, A.L. y I. Creese. Mol. Pharmacol. 29: 321-330, 1986.
60	Piascik, M.T., J.W. Kusiak, y K.W. Barron. Eur. J. Pharmacol. 11:101-107, 1989.
65	Vargas, H.M., D. Cunningham, L. Zhou, H.B. Hartman y A.J. Gorman. J. Pharmacol. Exp. Ther. 267:264-272, 1993.

La actividad funcional de los compuestos de la invención (es decir, si son antagonistas, agonistas o agonistas parciales) puede determinarse fácilmente usando el método de ensayo de microfisiómetro que se indica a continuación:

Se cultivaron células de ovario de hámster chino (CHO), que expresaban el receptor de dopamina D3 humano, en la superficie de una mitad cóncava de cápsula. Las mitades se ensamblan y se ponen en el microfisiómetro, y se perfunde tampón (Medio de Eagle Modificado por Dulbecco sin bicarbonato sódico y sin suero) a través del conjunto de cápsula hasta que se consigue una línea basal estable (4 horas). Los cambios en la velocidad de perfusión del tampón y de la solución se controlan por medio de un ordenador. Se mide la velocidad de acidificación intracelular en cada uno de los 8 conjuntos de cápsula y se registra por medio del ordenador. Se perfundió tampón que contenía compuesto de ensayo (10 nM, 100 nM y 1 uM) a través del conjunto de cápsula durante 20 min, y después se perfundió tampón que contenía quinpirol (un agonista D3) (10 nM) y se perfunde compuesto de ensayo (en las mismas concentraciones) durante 1 min más. Esto se continua durante un periodo de recuperación de 10-60 min en el que se perfunde tampón solo a través de las mitades de cápsula. El quinpirol aumenta la velocidad de acidificación. Un antagonista de D3 inhibirá esta velocidad de acidificación de una manera dependiente de la concentración.

Los antagonistas de D₃ pueden ser útiles como agentes antipsicóticos, por ejemplo, en el tratamiento de la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, depresión psicótica y manía. Las afecciones que pueden tratarse por agonistas de D₃ incluyen trastornos discinéticos tales como enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos y discinesias tardías; depresión; ansiedad; demencia; trastornos del ritmo circadiano y dependencia de drogas (por ejemplo, cocaína).

Los ligandos del receptor D₃ son útiles para tratar disfunción renal.

De acuerdo con otra realización más de la presente invención, se proporciona un procedimiento para modular la actividad de receptores de dopamina D₃, comprendiendo dicho procedimiento: poner en contacto receptores de dopamina D₃ asociados a las células con una concentración de un compuesto de fórmula IB, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, suficiente para modular la actividad de dicho receptor de dopamina D₃. Como se emplea en la presente memoria, un compuesto de fórmula IB hará referencia al compuesto de fórmula I salvo por la salvedad que se haya eliminado del mismo.

Como se emplea en este documento, la frase “modulación de la actividad de receptores de dopamina D₃” se refiere a una diversidad de aplicaciones terapéuticas. Dichas aplicaciones terapéuticas se refieren al tratamiento de afecciones o trastornos que incluyen trastornos discinéticos, psicosis, trastornos de ansiedad, trastornos del estado de ánimo, demencia, trastornos del sueño, náuseas, dependencia de sustancias, abuso de sustancias y náuseas.

La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar afecciones o trastornos del sistema nervioso central que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o IA o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención además proporciona un método para tratar afecciones o trastornos del sistema nervioso central, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismos, junto con uno o más antagonistas del receptor D₁, D₂, D₄, D₅ o 5HT.

También se proporciona en la presente un procedimiento para tratar disfunción renal que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o IA.

Para el tratamiento de un paciente que padece una afección o trastorno descrito anteriormente, un compuesto de fórmula I o IA puede administrarse en cualquier forma o modo que haga que el compuesto esté biodisponible en cantidades terapéuticamente eficaces, incluyendo la vía oral, sublingual, bucal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, rectal, tópica y similares. Un experto en la técnica de preparación de formulaciones puede determinar la forma y modo de administración adecuados, dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado para el estado o enfermedad que se va a tratar, la etapa de la enfermedad, el estado del paciente y otras circunstancias importantes. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Co. (1990), incorporado en esta memoria como referencia.

Los compuestos de Fórmula I o IA se pueden administrar solos o en forma de una composición farmacéutica combinados con vehículos farmacéuticamente aceptables, cuya proporción y naturaleza se determinan por la solubilidad y propiedades químicas del compuesto seleccionado, la vía de administración elegida, práctica farmacéutica habitual y otros criterios importantes.

Los compuestos de fórmula I o IA pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, soluciones, jarabes, obleas, chicles, pulverizaciones y similares, y pueden contener uno o más de los siguientes adyuvantes: aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa, agentes disgregantes tales como ácido alginico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato magnésico o Sterotex; agentes deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; y se pueden añadir agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina o un agente de sabor tal como menta, salicilato de metilo o sabor de naranja. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede

contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o un aceite graso. Otras formas de unidad de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, como revestimientos. Así, los comprimidos o píldoras se pueden revestir con azúcar, laca u otros agentes de revestimiento entérico. Un jarabe puede contener, además de los presentes compuestos, sacarosa como un agente edulcorante y algunos conservantes, colorantes y agentes de sabor.

Los compuestos de Fórmula I o IA también pueden administrarse tópicamente, y cuando se hace esto el vehículo puede comprender de manera adecuada una solución, pomada o base de gel. La base puede comprender, por ejemplo, uno o más de vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes.

Las soluciones o suspensiones también pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil-parabeno; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales multidosis.

Los ésteres, amidas y carbamatos altamente lipófilos de los compuestos I o IA pueden liberarse de forma sostenida en mamíferos durante un periodo de varios días o de aproximadamente una a cuatro semanas cuando se formulan y se administran como preparaciones de depósito, por ejemplo, cuando se inyectan en un aceite farmacéuticamente aceptable seleccionado de manera apropiada. Los aceites preferidos son de origen vegetal tales como aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de coco, aceite de soja, aceite de oliva y similares, o son ésteres sintéticos de ácidos grasos y alcoholes polifuncionales tales como glicerol o propilenglicol.

Las composiciones de depósito de fórmula I o IA se preparan disolviendo un éster, amida o carbamato altamente lipófilo de la presente invención en un aceite farmacéuticamente aceptable en condiciones estériles. El aceite se selecciona para obtener una liberación del ingrediente activo en un periodo de tiempo deseado. El aceite adecuado puede determinarse fácilmente consultando la técnica anterior, o sin excesiva experimentación por un experto en la técnica.

El intervalo de dosificación al que los compuestos de fórmula I o IA presentan su capacidad de actuar terapéuticamente puede variar dependiendo de la enfermedad o afección particular que se esté tratando, su gravedad, el paciente, la formulación, otros estados de enfermedad subyacentes que padece el paciente y otras medicaciones que pueden administrarse simultáneamente al paciente. Generalmente, los compuestos de fórmula I o IA presentarán sus actividades terapéuticas a dosificaciones comprendidas entre aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal del paciente/día y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal de paciente/día.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona nuevos agentes de obtención de imágenes radiomarcados de fórmula I o IA útiles, entre otras cosas, para localizar receptores de dopamina D₃ en el SNC para diagnosticar anomalías del SNC.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona nuevos agentes de obtención de imágenes radiomarcados de fórmula I o IA útiles, entre otras cosas, para localizar receptores de dopamina D₃ en el SNC para diagnosticar anomalías del SNC.

Las formas radiomarcadas (tritiadas y marcadas con C-14) de los compuestos de fórmula I o IA son útiles como radioligandos para determinar la unión de compuestos al receptor de dopamina D₃. También son útiles como compuestos parentales marcados para determinar el metabolismo del compuesto en animales.

Los desequilibrios en la producción de dopamina se han implicado en una diversidad de trastornos mentales y físicos tales como la enfermedad de Parkinson (PD). De esta manera, es deseable diagnosticar y controlar estos desequilibrios y controlar la eficacia de fármacos y sustancias que afectan a la química del cerebro. Se han creado métodos de obtención de imágenes nuevos y potentes que permiten evaluar el cerebro vivo *in vivo* y de esta manera controlar la química cerebral y la eficacia de fármacos y sustancias que afectan a la química cerebral. Los métodos tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión de un solo fotón (SPECT) implican administrar a un paciente una sustancia indicadora radiactiva que comprende un ligando que se une a los neuroreceptores presinápticos o postsinápticos en el cerebro del paciente. Se miden las emisiones (principalmente se emiten rayos gamma desde los positrones o fotones del indicador radiactivo). Estas emisiones son indicativas del número y grado de ocupación del bloqueo de los neuroreceptores. El número de neuroreceptores y el grado de ocupación o bloqueo se calcula utilizando un modelo matemático y se compara con un control intra-persona o inter-persona para determinar el grado de respuesta al fármaco. El tratamiento adicional del paciente con fármacos se basa en las comparaciones realizadas. Sin embargo, para que estos métodos sean útiles, se requiere un ligando que tenga alta especificidad y afinidad por el receptor deseado.

Se cree que ciertos ligandos radiactivos pueden ser selectivos para los transportadores de dopamina y, de esta manera, son potencialmente útiles para evaluar cambios en la función de la dopamina *in vivo* e *in vitro*, especialmente para pacientes con la enfermedad de Parkinson (PD), que se caracteriza por una pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas en los ganglios basales y en la sustancia negra.

Otro aspecto de esta invención se refiere a métodos para utilizar los compuestos de la invención como agentes para formar imágenes del SNC. Las técnicas para formar imágenes son técnicas de diagnóstico no invasivas que generalmente implican la administración de un compuesto con átomos marcadores que pueden detectarse externamente al mamífero. Generalmente, estos métodos comprenden administrar a un mamífero un compuesto de la invención, disuelto o disperso en un vehículo o diluyente farmacéutico adecuado. El compuesto de la invención se une selectivamente al receptor de dopamina D₃, permitiendo de esta manera la formación de imágenes de receptores del SNC y la capacidad de evaluar, entre otras cosas, la química cerebral, la eficacia de fármacos y las funciones neuronales. Las técnicas para formar imágenes adecuadas para poner en práctica la presente invención incluyen, pero sin limitación, tomografía computarizada por emisión de un solo fotón (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET).

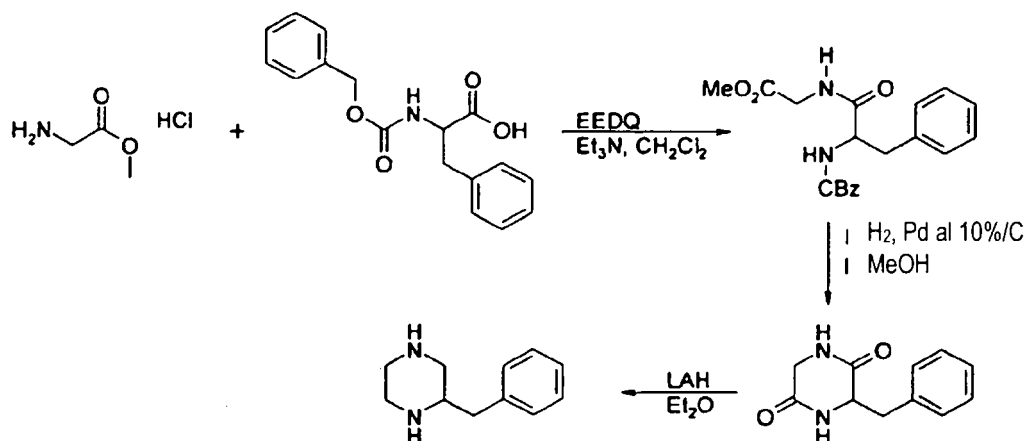
Los radionúclidos que se usan ampliamente en medicina nuclear de diagnóstico incluyen tecnecio [⁹⁹Tc], yodo [¹²³I], carbono [¹¹C] y flúor [¹⁸F]. El agente radiomarcado para formar imágenes ejemplificado específicamente en este documento contiene el radionúclido ¹¹C. Debe tenerse en cuenta que pueden realizarse reacciones de radioquímica iguales o similares usando radionúclidos distintos de ¹¹C.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes y mediante la información dispuesta en forma de tabla. Se ha de entender que estos ejemplos son solamente ilustrativos y no tienen como fin limitar el alcance de la presente invención en modo alguno. Tal como se utilizan en la presente, los términos siguientes tienen los significados indicados: "g" se refiere a gramos; "mmol" se refiere a milimoles; "ml" se refiere a mililitros; "°C" se refiere a grados Celsius; "TLC" se refiere a cromatografía de capa fina; "LC/MS" se refiere a cromatografía líquida espectrometría de masas; "APCI" se refiere a ionización química a presión atmosférica; "p.f." se refiere a punto de fusión.

Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis de Piperazinas Sustituidas Intermedias

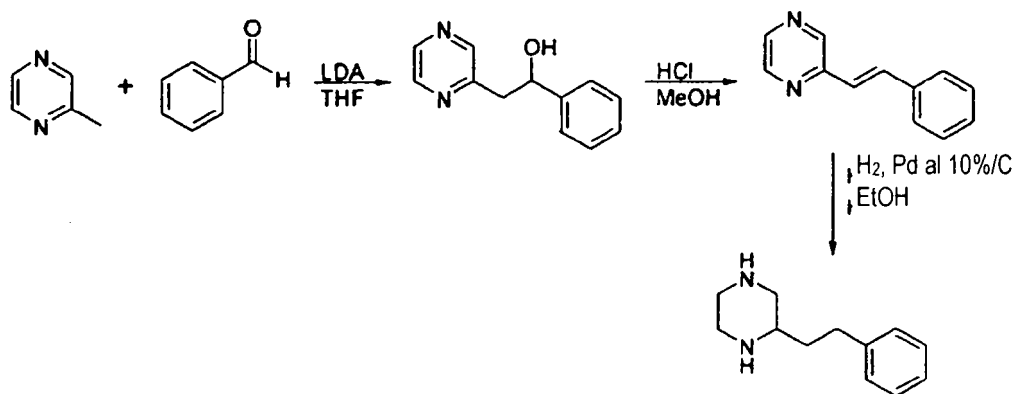


Ejemplo 1(a)

Preparación de 3-bencil-piperazina intermedia

A una suspensión de 3-bencil-piperazina-2,5-diona (14,98 g, 73 mmol, preparada siguiendo generalmente el procedimiento de Halpern y Westley, J. Org. Chem. 1968, 33, 864) en éter dietílico seco (500 ml) se le añade gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio (400 ml de una solución 1 M en éter dietílico, 400 mmol, 5,4 equiv.). La suspensión se calienta a reflujo durante 23 horas y después se enfría hasta 0°C. Después, se añade cuidadosamente agua (70 ml) y la suspensión resultante se calienta a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la suspensión se filtra y el sólido se lava con éter dietílico (1 l). El filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título bruto (11,40 g, 88%) en forma de un sólido cristalino amarillo. Una muestra (2 g) se recrystaliza en ciclohexano y después en tolueno para proporcionar el compuesto del título purificado (0,83 g) en forma de cristales blancos finos: p.f. 80-81°C.

Cálculo Anal. correspondiente a $C_{11}H_{16}N_2$:	C, 74,96; H, 9,15; N, 15,89;
Encontrado:	C, 74,84; H, 9,01; N, 16,15.



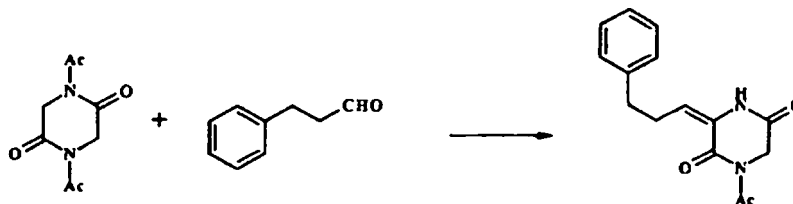
Ejemplo 1(b)

A una solución de LDA (295 ml, 0,59 mol, 2 M en heptano/THF/etilbenceno) en THF anhidro (300 ml) enfriada a -40°C se le añadió gota a gota 2-metilpirazina (48,5 ml, 0,531 mol) mediante un embudo de adición. La reacción se dejó calentar a -20°C y se agitó durante 90 minutos, momento en el que se añadió gota a gota una solución de benzaldehído (54 ml, 0,531 mol) en THF anhidro (200 ml) mediante un embudo de adición. Después de que se completara la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. Después, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió NH_4Cl saturado (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (500 ml, 250 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar un sólido húmedo de color beige. El producto se trituroó con Et_2O , se recogió y después se secó durante una noche para producir 56,0 g (53%) de un sólido pardo claro, p.f. $81-84^{\circ}\text{C}$.

Una solución del sólido obtenido antes (56,0 g, 0,28 mol) en MeOH (1,1 l) y HCl conc: (290 ml) se agitó a reflujo durante 24 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar un líquido oscuro. El líquido oscuro se enfrió en un baño de hielo y se añadió agua (1 l). La solución resultante se neutralizó con una solución saturada de Na_2CO_3 y el producto se extrajo con EtOAc (1 l, 2 x 500 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para producir 46 g de un sólido pardo oscuro. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc al 40% en heptano), produciendo 22,7 g de la olefina en forma de una espuma parda.

Una botella de agitación Parr de 1 l se lavó abundantemente con nitrógeno y se cargó con Pd al 10%/C (4,5 g, tipo Degussa) y la olefina obtenida anteriormente (20,0 g, 0,110 mol) en EtOH (450 ml). La reacción se hidrogenó a 344,737 kPa (50 psi) durante 3,5 horas, momento en el que la reacción se filtró a través de un lecho de celite y se aclaró con etanol. La botella se recargó con Pd al 10%/C recién preparado (4,5 g, tipo Degussa), el filtrado y HCl conc. (15 ml). La reacción se hidrogenó a 344,737 kPa (50 psi) durante 18 horas, momento en el que la reacción se diluyó con MeOH caliente y se filtró a través de un lecho de celite. El sólido se lavó minuciosamente con MeOH caliente y el filtrado se concentró para producir 11,2 g (39%) del producto final en forma de la sal di-HCl, p.f. $297-300$.

Véase: Tetrahedron, 30, 1974 páginas 667-673 y Tet. Lett. 1979, páginas 4483-4486



Ejemplo 1(c)

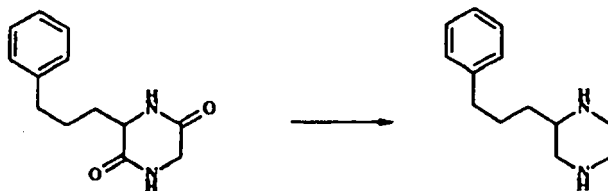
Se añadió DBU (14,0 g, 92 mmol) a una solución del diacetato de piperazina (18,2 g, 92 mmol) y aldehído (12,3 g, 92 mmol) en 92 ml de DMF a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El producto precipitado se recogió por filtración, proporcionando 17,1 g de producto.



El monoacetato (17,0 g, 62,8 mmol) e hidrazina hidrato (9,4 g, 188,6 mmol) en 125 ml de DMF se agitaron a temperatura ambiente durante 20 h. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y etanol, dejando 13,7 g de producto.

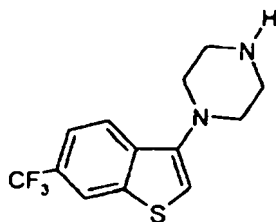


La olefina (13,6 g, 59,1 mmol) y paladio sobre carbón (2,7 g, Pd al 10%/C. tipo Degussa, 50% de H₂O) en 1,2 l de metanol se agitaron en un aparato de hidrogenación de Parr a 40 psi de hidrógeno, hasta que cesó la absorción de hidrógeno. La mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró a través de celite. La concentración del filtrado proporcionó 12,1 g de producto.



Una solución de LAH (156 ml, 156 mmol, 1M en THF) se añadió gota a gota a una solución a 0°C de la piperazina diona (12,1 g, 52,1 mmol) en 100 ml de THF. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron cuidadosamente 38 ml de agua en 200 ml de THF. La mezcla resultante se agitó durante 1 h, después se filtró, la torta de filtro se lavó con THF y el filtrado se concentró al vacío para dar 7,4 g de producto.

Ejemplo 2



Hidrocloreto de 1-(6-(trifluorometil)-benzo[b]tien-3-il)-piperazina

2a: 2-Carbometoxi-3-amino-6-trifluorometilbenzo[b]tiofeno

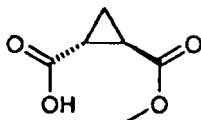
Equipar un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y de 22 l con un agitador mecánico, un burbujeador de nitrógeno y una sonda termopar y cargar con 1,20 kg (5,55 mol) de 2-nitro-4-trifluorometilbenzonitrilo, 589,3 g (496 ml, 5,55 mol) de tioglicolato de metilo y 4,3 l de NMP. Enfriar la solución amarilla resultante a 2°C y añadir lentamente, durante un periodo de 78 min, una solución preparada a partir de 466,0 g (11,11 mol, 2,0 equiv.) de hidróxido de litio monohidrato en 3,36 l de agua mientras se mantiene la temperatura entre 2-20°C. Dejar calentar la suspensión parda a 21°C durante un periodo de 2 h y después diluir con 8,0 l de agua (exotermia observada-> 27°C). Agitar durante 40 min y enfriar a 18°C, recoger el producto por filtración, aclarando con 10 l de agua y después secar al aire a temperatura ambiente para dar 1,295 kg (rendimiento de 84,7%) de 2-carbometoxi-3-amino-6-trifluorometilbenzo[b]tiofeno, en forma de un sólido amarillo claro, con una pureza de 99,8% según muestra el ensayo por HPLC.

ES 2 317 116 T3

2b: Hidrocloruro de 1-(6-(trifluorometil)-benzo[b]tien-3-il)-piperazina

Equipar un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y de 12 l con un agitador mecánico, un burbujeador de nitrógeno y una sonda termopar y cargar con 1,14 kg (4,14 mol) de 2-carbometoxi-3-amino-6-trifluorometilbenzo-[b]tiofeno
Ejemplo 2a, 196,0 g (2,28 mol, 0,55 equiv.) de piperazina, 4,0 l de NMP y 570 ml de xileno. Calentar la solución y
mantener a 170-180°C durante 4 h, momento en el que la reacción se completa ~ en 98% según se determina mediante
ensayo por HPLC. Enfriar la solución parda a 168°C y después añadir 1,605 kg (18,63 mol, 4,5 equiv.) de piperazina
(temp -> 109°C) seguido de 1,575 kg (28,28 mol, 2,0 equiv.) de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (exotermia
observada, 109 -> 130°C). Conectar un purgador Dean-Stark al condensador y calentar la reacción para recoger un
azeótropo. Retirar una cantidad total de 410 ml de un destilado acuoso, mientras se deja aumentar la temperatura del
recipiente de 145 a 165°C. Controlar el progreso de la reacción mediante ensayos por GC/MS y HPLC. Después de
14 h a ~ 165°C (conversión >99% mediante ensayo por HPLC y GC/MS), enfriar la reacción a 30-35°C y después
interrumpir en un extractor que contenga 5 kg de hielo, 12 l de agua y 8,5 l de tolueno. Separar las fases, lavar el
extracto orgánico con 1 l de NaOH 0,5 N, 2 l de NaCl ac. saturado y después extraer con 8 l de HCl 1 N. Diluir el
extracto acuoso ácido con 1 kg de hielo y basificar a pH 11,2 mediante la adición de 624 g de NaOH al 50%. Extraer la
mezcla resultante con 9,5 l de tolueno. Lavar el extracto de tolueno con 2 l de NaCl acuoso saturado, secar (Na₂SO₄) y
filtrar. Cargar el filtrado en un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y de 22 l (N₂, agitación mecánica, sonda de control
de temperatura) y añadir una cantidad total de 3,7 l de HCl etéreo 1 N a 20 - 27°C para que la mezcla sea positiva al
papel indicador Congo Red. Durante la adición del HCl, añadir un total de 2,5 l de tolueno para potenciar la agitación
de la suspensión pegajosa que se produce. Agitar a temperatura ambiente durante 40 min, filtrar la suspensión y lavar
con 4,5 l de tolueno. Después de secar al aire, se obtienen 1,165 kg (rendimiento de 87%) de hidrocloruro de 3-
piperazinil-6-trifluorometil-benzo[b]tiofeno en forma de un sólido rosa-beige claro, con una pureza de 99,1% según
muestra el ensayo por GC/MS.

Ejemplo 3



3a: Éster monometílico del ácido trans-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

Se suspende éster dimetílico del ácido trans-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (59,8 g, 0,378 mol) en tampón fosfato
1,0N (1,5 l, pH = 7) se añade esterasa de hígado de cerdo (2,25 ml, 7500 unidades), y se controla el consumo de
NaOH con un pH metro para controlar la reacción. Después de 3 horas, el consumo de 189 ml de NaOH 2N indica
la hidrólisis completa del diéster al monometiléster. Se acidifica la solución transparente mediante la adición de HCl
5N hasta un pH = 1. Se separa la enzima mediante adición de diclorometano (500 ml) y tierra de diatomeas (25 g). Se
agita durante 5 minutos y luego se filtra la mezcla. Se satura el filtrado con NaCl y se extrae con acetato de etilo (5
veces). Se combinan los extractos, se seca (Na₂SO₄) y se evapora para obtener 50,8 g (93%) de sólido, p.f. 46-47°C,
m/z = 145 (M+H)⁺

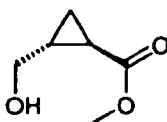
3b: Éster monometílico del ácido (S,S)-(+)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

Añadir éster monometílico del ácido trans-ciclopropano-1,2-dicarboxílico, Ejemplo 3a, (19,46 g) en acetona a qui-
nina (43,8 g) en una porción. Se calienta la reacción hasta reflujo y luego se añade metilciclohexano (150 ml). Después
de cristalización (5 veces) en acetona/metilciclohexano, se recogen 6,2 g de la sal diastereoisomérica (α_D : +173, c: 7,3
CHCl₃)

3c: Éster monometílico del ácido (R,R)-(-)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

Se concentra el filtrado de 3b anterior y se trata el residuo con solución 1N de KHSO₄ proporcionando 12,0 g del
enantiómero (R,R) bruto. Se disuelve este material en acetona y se añade 1 equivalente de quinidina en una porción.
Se calienta la reacción hasta reflujo y luego se añade metilciclohexano. Después de cristalizar durante toda la noche,
se recogen 10,3 g de la sal diastereoisomérica (α_D : -235, c: 8,5 CHCl₃)

Ejemplo 4



4a: Éster metílico del ácido trans-2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico

Se añade complejo de borano-sulfuro de metilo (177 ml, 0,354 mol), lentamente, por medio de un embudo de adición, a una solución agitada de éster monometílico del ácido trans-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (Ejemplo 3a) (25,5 g, 0,177 mol), borato de trimetilo (60,3 ml, 0,531 mol) y tetrahidrofurano (150 ml) a 0°C. Después de completarse la adición, se deja que la reacción alcance temperatura ambiente y se agita durante 2 horas más. Se vierte la mezcla de reacción en una solución agitada de cloruro sódico acuoso al 50% (1,5 l)-HCl concentrado (10 ml). Se extrae la mezcla con acetato de etilo (EtOAc) (3 veces), se combinan los extractos, se seca (Na₂SO₄) y se concentra el disolvente obteniendo un aceite incoloro: 22,6 g.

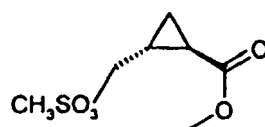
4b: Éster metílico del ácido (S,S)-(+)-2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 4a y se sustituye éster monometílico del ácido (S,S)-(+)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (Ejemplo 3b) en el mismo para obtener el compuesto del título, α_D : +54, c: 1,5 CHCl₃ (Tetrahedron Asymmetry Vol, 6, N° 3, páginas,683-684, 1995)

4c: Éster metílico del ácido (R,R)-(-)-2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 4a y se sustituye éster monometílico del ácido (R,R)-(-)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (Ejemplo 3c) en el mismo para obtener el compuesto del título, (α_D : -78,6, c: 4,3 CHCl₃)

Ejemplo 5



5a: Éster metílico del ácido trans-2-metanosulfoniloximetil-ciclopropanocarboxílico

Se añade, gota a gota, trietilamina (7,74 ml, 56 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,013 g, 0,106 mmol) en diclorometano (30 ml) a una solución agitada de éster metílico del ácido trans-2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 4a) (2,4 g, 18,64 mmol), a 0-5°C. Después de 0,5 h, se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae la mezcla con diclorometano (3 veces). Se lavan los extractos reunidos con KHSO₄ 1N, se seca (Na₂SO₄) y se concentra proporcionando 4,29 g de un aceite amarillo pálido que solidifica cuando se almacena a 0°C. m/z = 209 (M+H)⁺

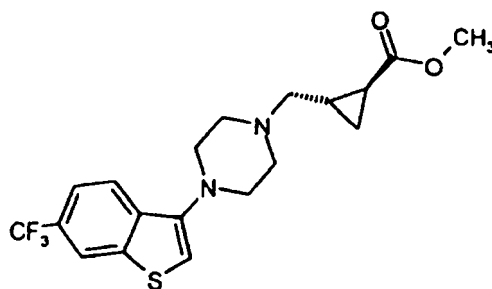
5b: Éster metílico del ácido (S,S)-(+)-2-metanosulfoniloximetil-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 5a y se sustituye éster monometílico del ácido (S,S)-(+)-2-hidroximetilciclopropanocarboxílico (Ejemplo 4b) en el mismo para obtener el compuesto del título, (α_D : +75, c: 4,7 CHCl₃)

5c: Éster metílico del ácido (R,R)-(-)-2-metanosulfoniloximetil-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 5a y se sustituye éster monometílico del ácido (R,R)-(-)-2-hidroximetilciclopropanocarboxílico (Ejemplo 4c) en el mismo para obtener el compuesto del título, (α_D : -74,4, c: 5,9 CHCl₃).

Ejemplo 6



6a: Éster metílico del ácido *trans*-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de 1-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina, base libre del Ejemplo 2b, (23,0 g, 71,3 mmol), éster metílico del ácido *trans*-2-metanosulfoniloximetil-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 5a) (15,3 g, 73,5 mmol), y trietilamina (40 ml, 288 mmol) en acetonitrilo (600 ml). Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se diluye el aceite resultante con EtOAc (30 ml). Se filtra el precipitado resultante (piperazina de partida sin reaccionar) y se purifica el filtrado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/heptano/MeOH/trietilamina, 20:20:1). La concentración de las fracciones apropiadas da 18,0 g de aceite incoloro, $m/z = 413$ (M+H)⁺.

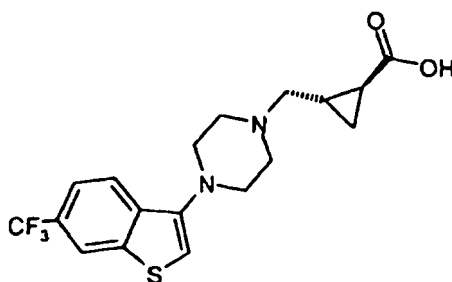
6b: Éster metílico del ácido (S,S)-(+)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 6a y se sustituye éster monometílico del ácido (S,S)-(+)-2-metanosulfoniloximetil-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 5b) en el mismo para obtener el compuesto del título, (α_D : +48, c: 2,8 EtOH).

6c: Éster metílico del ácido (R,R)-(-)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 5a y se sustituye éster monometílico del ácido (R,R)-(-)-2-metanosulfoniloximetil-ciclopropanocarboxílico, Ejemplo 5c en el mismo para obtener el compuesto del título, (α_D : -49,3, c: 3,5 CHCl₃).

Ejemplo 7



7a: Ácido *trans*-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se añade solución 5N de NaOH (425 ml, 226 mmol) a una solución de éster metílico del ácido *trans*-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico, Ejemplo 6a, (18,0 g, 45,1 mmol) en dioxano/metanol (400 ml, 3:1) y se calienta la reacción a 60°C durante 6 h. Se elimina de forma selectiva la mayor parte del metanol y se acidifica la solución de dioxano restante hasta pH 5-6 con ácido acético 2N. Se recoge el compuesto deseado que precipita en solución, obteniendo 14,08 g (81%) de cristales incoloros, $m/z = 385$ (M+H)⁺

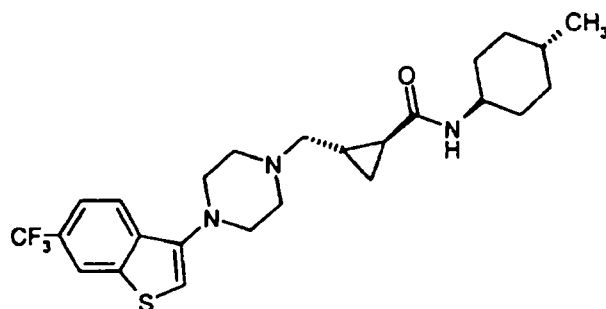
7b: Ácido (S,S)-(+)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 7a, y se sustituye éster metílico del ácido (S,S)-(+)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 6b) en el mismo obteniendo el compuesto del epígrafe (α_D : +55, c: 1,05 EtOH).

7c: Ácido (R,R)-(-)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 7a, y se sustituye éster metílico del ácido (R,R)-(-)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 5c) en el mismo obteniendo el compuesto del epígrafe (α_D : -40,5, c: 0,79 CHCl₃).

Ejemplo 8



8a: *trans*-(4-Metilciclohexil)-amida del ácido *trans*-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se agita una solución de ácido *trans*-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 7a) (1,99 g, 5,0 mmol) y tetrafluorborato de O-[(etoxicarbonil)-cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU, 2,05 g, 6,3 mmol) en DMF (50 ml) a 20°C durante 0,5 h. Se añade N-metilmorfolina (0,58 ml, 5,3 mmol), después de lo cual se añade *trans*-4-metilciclohexilamina (1,13 g, 10 mmol), y se agita la reacción durante 5 horas. Se concentra la reacción a presión reducida obteniendo un aceite. Se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/heptano/metanol/trietilamina, 20:20:1:1.) obteniendo 1,86, (76%) de cristales incoloros LC/MS, $m/z = 480$ (M+H)⁺.

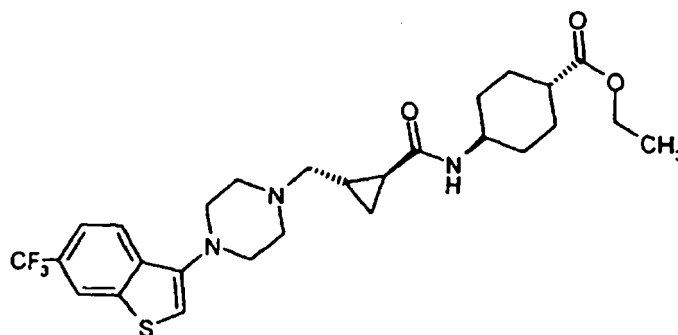
8b: *trans*-(4-Metilciclohexil)-amida del ácido (S,S)-(+)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 8a, y se sustituye ácido (S,S)-(+)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 7b) en el mismo obteniendo el compuesto del epígrafe LC/MS, $m/z = 480$ (M+H)⁺.

8c: *trans*-(4-Metilciclohexil)-amida del ácido (R,R)-(-)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 8a, y se sustituye ácido (R,R)-(-)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 7c) en el mismo obteniendo el compuesto del epígrafe LC/MS, $m/z = 480$ (M+H)⁺.

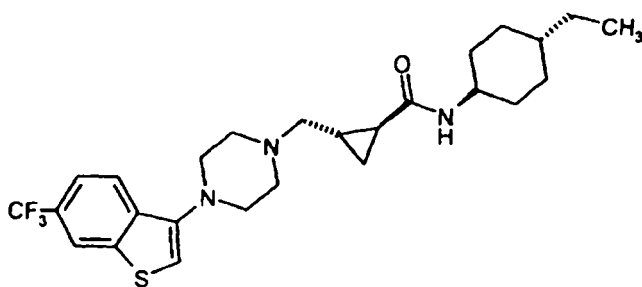
Ejemplo 9



Éster etílico del ácido *trans*-4-([2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxil)-amino)-*trans*-ciclohexanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 8a, y se sustituye éster etílico del ácido *trans*-4-amino -ciclohexanocarboxílico (J.Med.Chem. (1971), 14(7), 600-614) por *trans*-4-metilciclohexilamina en el mismo obteniendo el compuesto del título LC/MS, $m/z = 538$ (M+H)⁺.

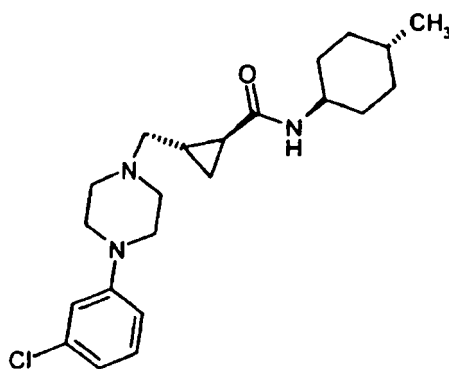
Ejemplo 10



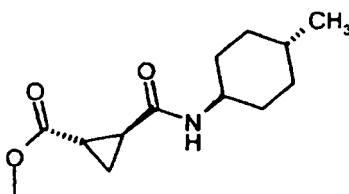
trans-(4-Etilciclohexil)-amida del ácido trans-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 8a, y se sustituye trans-4-etilciclohexilamina por trans-4-metilciclohexilamina en el mismo obteniendo el compuesto del título LC/MS, $m/z = 494$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 11

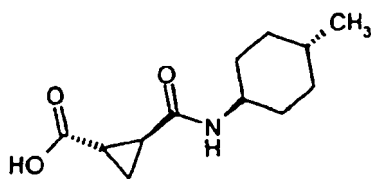


trans-(4-Metilciclohexil)amida del ácido trans-2-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico



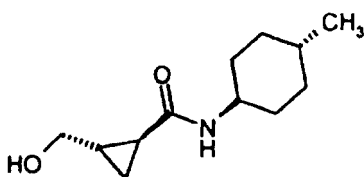
11a: *Éster metílico del ácido trans-2-(4-metil-ciclohexilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico*

Se agita una solución de éster monometílico del ácido trans-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (Ejemplo 3a) (3,0 g, 20,8 mmol) y TOTU (8,5 g, 26 mmol) en DMF (300 ml) a temperatura ambiente durante 20 min, momento en el que se añaden N-metilmorfolina (2,4 ml 22,9 mmol) y trans 4-metilciclohexilamina 3,06 g, 27,0 mmol). Después de 3 h, se elimina el disolvente y se disuelve el residuo en H₂O/ EtOAc. Se extrae la fase acuosa 3 veces más con EtOAc y se combinan los extractos. Se lava el extracto con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se seca sobre MgSO₄. Se concentra el disolvente proporcionando el producto bruto y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice dando 4,76 g (95%) de cristales incoloros, $m/z = 240$ ($M+H$)⁺.



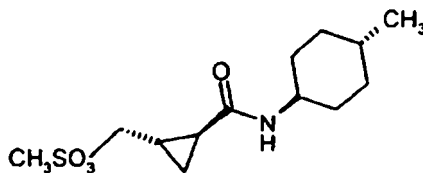
11b: Ácido *trans*-2-(*trans*-2-metilciclohexilcarbamoyl)-ciclopropanocarboxílico

Se agita una solución de éster monometílico del ácido *trans*-2-(4-metil-ciclohexilcarbamoyl)-ciclopropano-carboxílico (Ejemplo 11a) (4,5 g, 19,8 mmol), NaOH 5N (40 ml) y MeOH/dioxano durante toda la noche. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, se enfría la solución resultante y se acidifica hasta pH 5. Se recoge el precipitado, se lava (H₂O) y se seca a vacío a 40°C obteniendo 3,7 g (87%) de sólido.



11c: *trans*-(4-Metilciclohexil)-amida del ácido *trans*-2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico

Se agita una solución en argón, a 0°C de ácido *trans*-2-(*trans*-2-metilciclohexilcarbamoyl)-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 11b) (3,69 g, 16,4 mmol), borato de trimetilo (5,6 ml, 50 mmol) y se añade lentamente complejo de borano - sulfuro de dimetilo 2N en THF (16,4 ml, 32,8 mmol). Se continúa agitando la reacción a 0°C durante 1 hora, y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vierte cuidadosamente la mezcla de reacción en hielo-H₂O y se acidifica con HCl 2N. La mezcla se extrae con EtOAc (3 veces), se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra obteniendo 2,85 g (83%) de producto como un sólido.



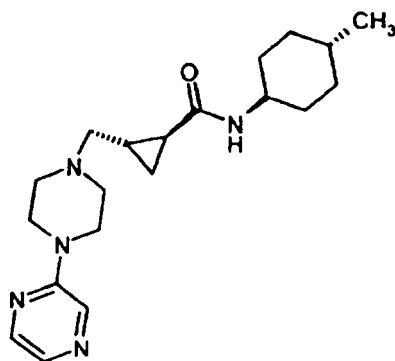
11d: Éster 2-(*trans*-4-metil-ciclohexilcarbamoyl)-*trans*-ciclopropilmetílico del ácido metanosulfónico

Se añade gota a gota, a una suspensión agitada a -20°C de *trans*-(4-metilciclohexil)-amida del ácido *trans*-2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 11c) (2,85 g, 13,5 mmol), trietilamina (3,74 ml, 27,0 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,1 g, 0,82 mmol) en diclorometano (100 ml) una solución de ácido metanosulfónico (1,59 ml, 20,3 mmol) en DCM (10 ml). Cuando se completa la reacción, se vierte la mezcla en hielo - agua y se extrae la mezcla con DCM. Los extractos se combinan, se lavan con KHSO₄ 0,1 N, salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a vacío. Se trata el residuo con una mezcla de isopropanol/heptano y se recoge el precipitado por filtración obteniendo 2,91 g (74%) de sólido, MS *m/z* = 290 (M+H)⁺.

11e: *trans*-(4-Metilciclohexil)amida del ácido *trans*-2-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se lleva a reflujo una solución de éster 2-(*trans*-4-metil-ciclohexilcarbamoyl)-*trans*-ciclopropilmetílico del ácido metanosulfónico (Ejemplo 11d) (30,0 mg, 0,1 mmol), hidrócloruro de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina (29,0 mg, 0,13 mmol) trietilamina (0,05 ml, 0,4 mmol) en acetonitrilo (5 ml) durante 15 h. La mezcla de reacción se concentra a vacío y se somete el residuo a cromatografía sobre gel de sílice obteniendo 11,3 mg (28%) de sólido, LC/MS, *m/z* = 390 (M+H)⁺.

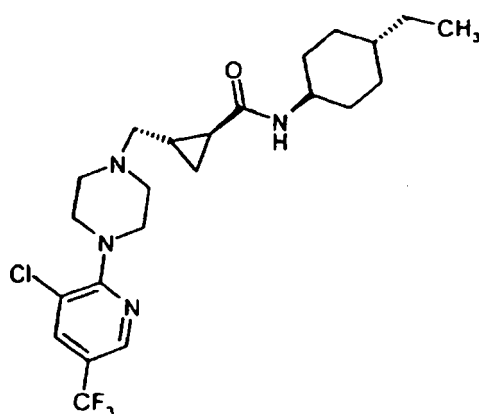
Ejemplo 12



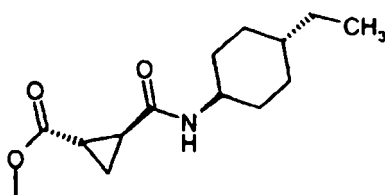
trans-(4-Metilciclohexil)amida del ácido trans-2-[4-(pirazin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 11e, y se sustituye hidrocloreto de 1-(pirazin-2-il)-piperazina por hidrocloreto de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina en el mismo obteniendo el compuesto del título LC/MS, $m/z = 358$ $(M+H)^+$.

Ejemplo 13

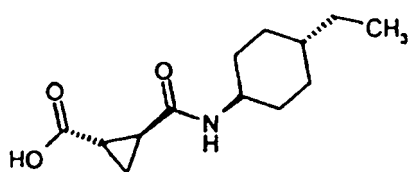


trans-(4-Etilciclohexil)-amida del ácido trans-2-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico



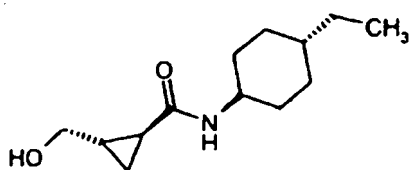
13a: Éster metílico del ácido trans-2-(4-etil-ciclohexilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 11a, y se sustituye trans-(4-etilciclohexilamina) por trans-4-(metilciclohexilamina) en el mismo obteniendo el compuesto del título, $m/z = 254$ $(M+H)^+$.



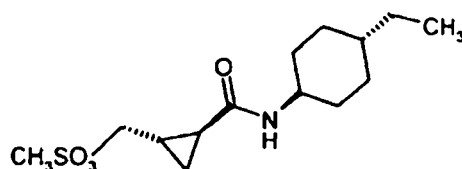
13b: *Ácido trans-2-(trans-2-etilciclohexilcarbamoyl)-ciclopropanocarboxílico*

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 11b, y se sustituye éster monometílico del ácido trans-2-(4-etil-ciclohexil-carbamoyl)-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 13a) por éster monometílico del ácido trans-2-(4-metil-ciclohexilcarbamoyl)-ciclopropanocarboxílico en el mismo obteniendo el compuesto del título.



13c: *trans-(4-Etilciclohexil)-amida del ácido trans-2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico*

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 11b, y se sustituye ácido trans-2-(4-etil-ciclohexilcarbamoyl)-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 13b) por ácido trans-2-(4-metil-ciclohexilcarbamoyl)-ciclopropanocarboxílico en el mismo obteniendo el compuesto del título.



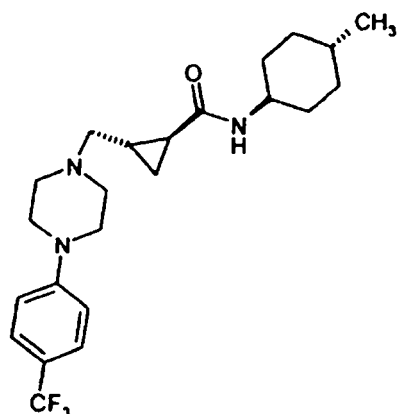
13d: *Éster 2-(trans-4-etil-ciclohexilcarbamoyl)-trans-ciclopropilmetílico del ácido metanosulfónico*

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 11d, y se sustituye trans-(4-etilciclohexil)-amida del ácido trans-2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico, Ejemplo 13c por éster 2-(trans-4-metil-ciclohexilcarbamoyl)-trans-ciclopropilmetílico del ácido metanosulfónico en el mismo, obteniendo el compuesto del título, $m/z = 304 (M+H)^+$.

13e: *trans-(4-Etilciclohexil)-amida del ácido trans-2-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-ilmetil-ciclopropanocarboxílico*

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 11e, y se sustituye éster 2-(trans-4-etil-ciclohexilcarbamoyl)-trans-ciclopropilmetílico del ácido metanosulfónico (Ejemplo 13d) por éster 2-(trans-4-metil-ciclohexilcarbamoyl)-trans-ciclopropilmetílico e hidrocloreuro de 4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina por hidrocloreuro de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina en el mismo obteniendo el compuesto del título LC/MS $m/z = 473 (M+H)^+$.

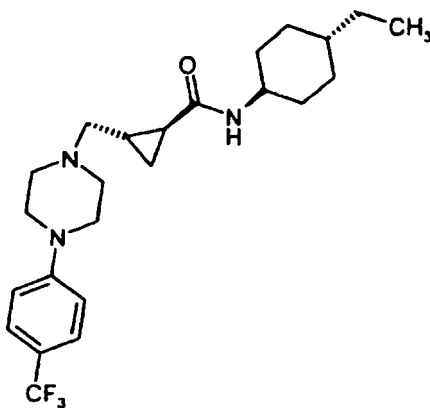
Ejemplo 14



trans-(4-Metilciclohexil)amida del ácido trans-2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 11e, y se sustituye hidrocloreuro de 1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina por hidrocloreuro de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina en el mismo obteniendo el compuesto del título MS, $m/z = 424 (M+H)^+$, 85,2% puro por ensayo HPLC.

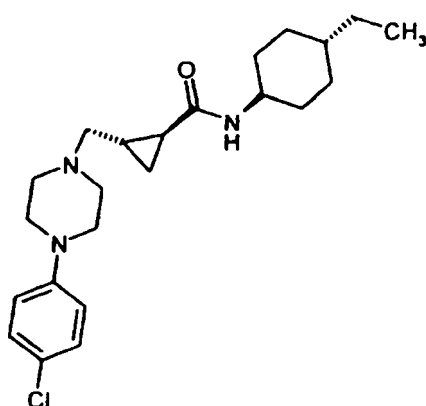
Ejemplo 15



trans-(4-Etilciclohexil)amida del ácido trans-2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 11e, y se sustituye éster 2-(trans-4-etil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico del ácido metanosulfónico (Ejemplo 13d) por éster 2-(trans-4-metil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico del ácido metanosulfónico e hidrocloreuro de 4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina por hidrocloreuro de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina en el mismo obteniendo el compuesto del título LC/MS $m/z = 438 (M+H)^+$, 78,5% puro por ensayo HPLC.

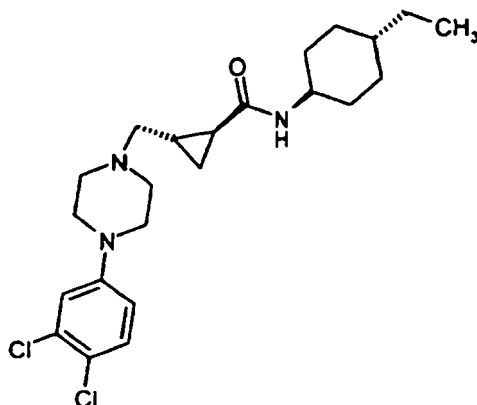
Ejemplo 16



trans-(4-Etilciclohexil)amida del ácido trans-2-[4-(4-clorofenil)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 11e, y se sustituye éster 2-(trans-4-etil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico del ácido metanosulfónico, Ejemplo 13d, por éster 2-(trans-4-metil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico e hidrocloreuro de 4-(4-clorofenil)-piperazina por hidrocloreuro de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina en el mismo, obteniendo el compuesto del título LC/MS $m/z = 404$ (M+H)⁺.

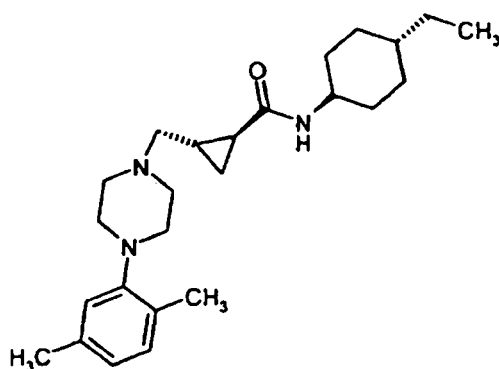
Ejemplo 17



trans-(4-Etilciclohexil)amida del ácido trans-2-[3,4-(4-diclorofenil)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 11e, y se sustituye éster 2-(trans-4-etil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico del ácido metanosulfónico (Ejemplo 13d) por éster 2-(trans-4-metil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico e hidrocloreuro de 4-(3,4-diclorofenil)-piperazina por hidrocloreuro de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina en el mismo, obteniendo el compuesto del título LC/MS $m/z = 438$ (M+H)⁺.

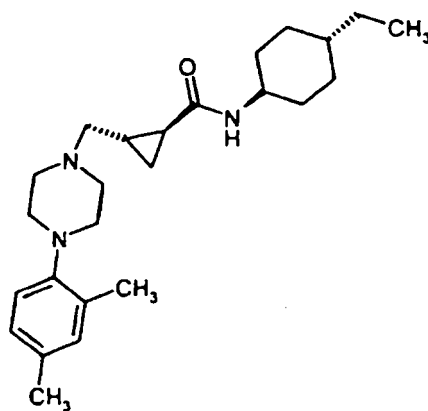
Ejemplo 18



trans-(4-Etilciclohexil)amida del ácido *trans*-2-[4-(2,5-dimetilfenil)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 11e, y se sustituye éster 2-(*trans*-4-etil-ciclohexilcarbamoil)-*trans*-ciclopropilmetílico del ácido metanosulfónico (Ejemplo 13d) por éster 2-(*trans*-4-metil-ciclohexilcarbamoil)-*trans*-ciclopropilmetílico e hidrocloreto de 4-(2,5-dimetilfenil)-piperazina por hidrocloreto de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina en el mismo, obteniendo el compuesto del título LC/MS $m/z = 398$ (M+H)⁺.

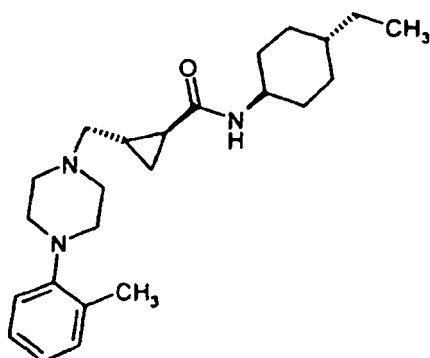
Ejemplo 19



trans-(4-Etilciclohexil)amida del ácido *trans*-2-[4-(2,5-dimetilfenil)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 11e, y se sustituye éster 2-(*trans*-4-etil-ciclohexilcarbamoil)-*trans*-ciclopropilmetílico del ácido metanosulfónico (Ejemplo 13d) por éster 2-(*trans*-4-metil-ciclohexilcarbamoil)-*trans*-ciclopropilmetílico e hidrocloreto de 4-(2,5-dimetilfenil)-piperazina por hidrocloreto de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina en el mismo, obteniendo el compuesto del título LC/MS $m/z = 398$ (M+H)⁺.

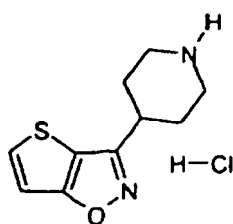
Ejemplo 20



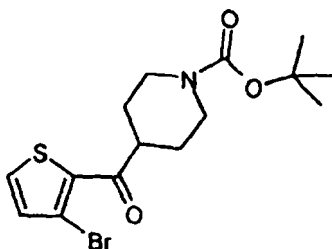
trans-(4-Etilciclohexil)amida del ácido trans-2-[4-(2-metilfenil)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 11e, y se sustituye éster 2-(trans-4-etil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico del ácido metanosulfónico (Ejemplo 13d) por éster 2-(trans-4-metil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico e hidrocloreto de 4-(2-metilfenil)-piperazina por hidrocloreto de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina en el mismo, obteniendo el compuesto del título LC/MS $m/z = 384$ (M+H)⁺.

Ejemplo 21

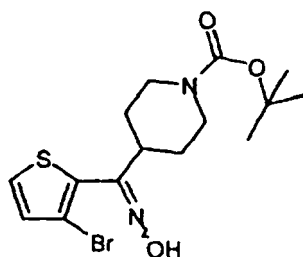


Hidrocloreto de 3-piperidinil-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol



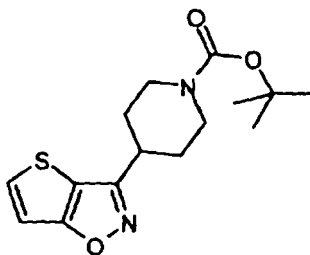
21 a: Éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-bromo-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-1-carboxílico

Agitar una solución, en una atmósfera de nitrógeno, de 3-bromotiofeno (21,0 ml, 0,224 mol) en tetrahidrofurano (1,0 l) a -78°C y añadir una solución 2,0 M de diisopropilamida de litio en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno (112 ml, 0,224 mol) durante 45 min. Añadir, gota a gota, durante 2 h, una solución de 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-(N-metoxi-N-metilcarboxamido)-1-piperidincarboxílico (preparada de acuerdo con el documento US 5.134.139) (79,4 g, 0,291 mol) en tetrahidrofurano (800 ml). Agitar durante 2 h, añadir una solución saturada de cloruro de amonio y agitar durante 0,5 h más. Filtrar el sólido resultante y verter el filtrado en agua (800 ml). Extraer la mezcla acuosa con éter y concentrar para obtener un líquido oscuro. Verter el líquido en agua (400 ml), añadir NaCl y extraer la mezcla acuosa con éter. Lavar el extracto con agua, salmuera y secar sobre Na₂SO₄. Filtrar y concentrar obteniendo el producto bruto. Cromatografiar el producto sobre gel de sílice (éter de petróleo/éter, 4:1) para obtener 41,5 g (50%) de sólido blanco.



21b: Éster *tert*-butilico del ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)-hidroxiimino-metil]-piperidin-1-carboxílico

Agitar una mezcla de éster *tert*-butilico del ácido 4-(3-bromo-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 21a) (41,5 g, 0,11 mol), clorhidrato de hidroxilamina (15,4 g, 0,23 mol) y piridina (190 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Verter la reacción en agua (500 ml) y extraer con diclorometano (3 veces). Lavar los extractos combinados con una solución saturada de CuSO_4 (2 veces), secar (MgSO_4) y concentrar para dar un sólido verde. Disolver el sólido en tolueno (175 ml) y dejar en reposo a temperatura ambiente durante 3 h. Recoger los cristales resultantes que se forman y lavar con tolueno (60 ml). Concentrar el filtrado, disolver de nuevo el residuo en tolueno y proceder para recoger cristales adicionales para obtener un rendimiento total de 25 g (58%) del compuesto del título en forma de un sólido verde claro.



21c: Éster *tert*-butilico del ácido 4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidin-1-carboxílico

Añadir una solución de hidróxido potásico (7,2 g, 128,4 mmol) en agua (20 ml) a una solución en agitación de éster *tert*-butilico del ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)-hidroxiimino-metil]piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 21b) (25 g, 64,2 mmol) en 2-metoxietanol (200 ml). Calentar la reacción a 60°C y después añadir polvo de cobre (1,25 g). Agitar a 60-70°C durante 6 h y después a temperatura ambiente durante una noche. Verter la mezcla de reacción en agua (500 ml) y extraer con EtOAc (3 veces). Concentrar para obtener un residuo oscuro y purificar por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/EtOAc, 4:1) para proporcionar 9,8 g (50%) de un sólido blanco.

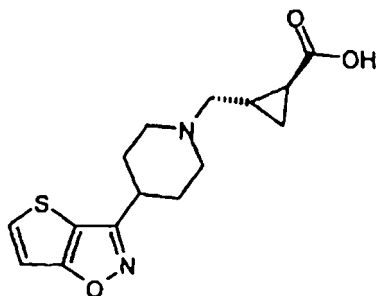
21d: Hidrocloruro de 3-piperidinil-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol

Añadir HCl etéreo (10 ml) a éster *tert*-butilico del ácido 4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 21c) (1,0 g, 3,2 mmol) y después metanol (1 ml) para realizar la solución. Permitir que repose a temperatura ambiente durante 1 h y después recoger 0,34 g del sólido blanco, p.f. 240-241°C. Recoger del filtrado 0,25 g más del sólido blanco, p.f. 263-265°C. Ambas muestras: MS, $m/z = 209$ ($M+H$)⁺.

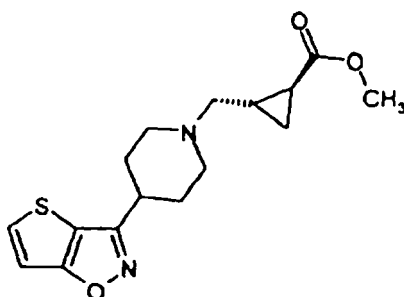
Análisis (p.f. de la muestra 263-265°C):

Calc. para: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HCl}$:	49,08%	5,35% de H	11,45% de N
	de C		
Encontrado:	49,03%	5,29% de H	11,25% de N
	de C		

Ejemplo 22



Éster metílico del ácido trans-2-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)-ciclopropanocarboxílico



22a: Éster metílico del ácido trans-2-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)-ciclopropanocarboxílico

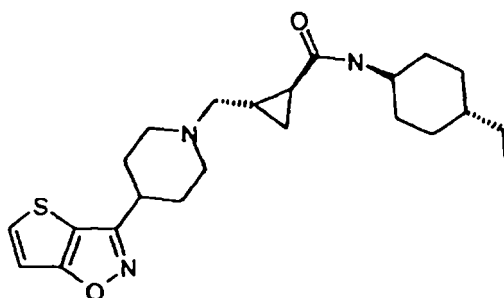
Se lleva a reflujo una solución de trifluoroacetato de 3-piperidinil-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol, (sal del ácido trifluoroacético del Ejemplo 21d) (6,0 g, 18,6 mmol), éster metílico del ácido trans-2-metanosulfoniloximetil-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 5a) (3,99 g, 19,2 mmol) y trietilamina (7,6 g, 75 mmol) en acetonitrilo (100 ml) durante 15 h. Se concentra y purifica el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/EtOAc/dietilamina (8:2:1). Se purifica una vez más por otra cromatografía en diclorometano/MeOH (95:5) obteniendo 1,4 g (24%) de producto, MS, m/z = 321 (M+H)⁺.

22b: Éster metílico del ácido trans-2-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)-ciclopropanocarboxílico

Se añade NaOH 5N (4,4 ml, 21,9 mmol) a una solución de éster metílico del ácido trans-2-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)-ciclopropanocarboxílico, Ejemplo 22a (1,4 g, 4,37 mmol) en dioxano/metanol (24 ml, 3:1), y se calienta hasta 60°C durante 3 h. La reacción se concentra y se trata el residuo con ácido acético. Después de 36 horas se diluye la solución de ácido acético con diclorometano y se lava la fase orgánica con HCl acuoso al 5%, agua y salmuera. Se seca la fase orgánica y se concentra hasta un aceite amarillo. Se elimina el aceite a alto vacío y 60°C durante 20 horas obteniendo 0,191 g de aceite.

Se tratan las aguas de lavado acuosas con NaCl y se recoge otro 1,0 g adicional de producto como un sólido. MS, m/z 307 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

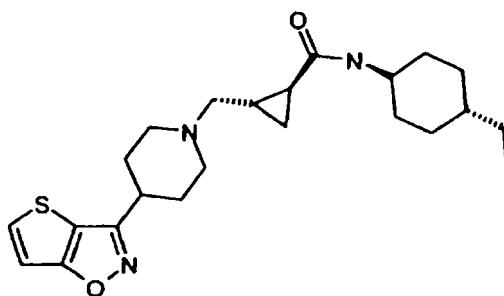


ES 2 317 116 T3

trans-(4-Etil-ciclohexil)amida del ácido *trans*-2-(4-tieno[2,3-*d*]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)-ciclopropanocarboxílico racémico

Se añade TOTU (415 mg, 1,06 mmol) a una solución de éster metílico del ácido *trans*-2-(4-tieno[2,3-*d*]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 22b) (300 mg, 1,0 mmol), en dimetilformamida (aproximadamente 10 ml), y se deja agitando la reacción a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añade N-metilmorfolina (107 mg, 1,26 mmol) y *trans*-4-etilciclohexilamina (254 mg, 2,0 mmol), y se agita durante 6 h. Se añaden más equivalentes de N-metilmorfolina y TOTU y se continúa agitando durante una noche. Se concentra la reacción y se purifica el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/MeOH, gradiente 0→30%) obteniendo 270 mg (65%), LC/MS, $m/z = 416$ (M+H)⁺.

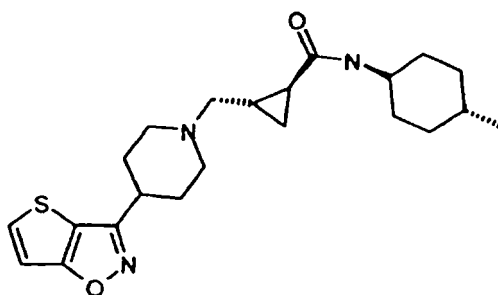
Ejemplo 24



trans-(4-Etil-ciclohexil)amida del ácido *trans*-2-(4-tieno[2,3-*d*]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)-ciclopropanocarboxílico quiral

Se disuelve *trans*-(4-etil-ciclohexil)-amida del ácido *trans*-2-(4-tieno[2,3-*d*]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)-ciclopropanocarboxílico racémico (Ejemplo 23) (14 mg) en heptano/etanol (1,5 ml, ~ 1:1) y se preparan 20 inyecciones separadas de 50 μ l cada una en un aparato de HPLC preparativa (Chiralpak AD 10 μ 250 x 4,6 mm, heptano/etanol, 85:15). Se recogen y reúnen las fracciones que eluyen a $t_R = 14,2$ min y se obtienen 3,0 mg de enantiómero con un exceso enantiomérico >99%.

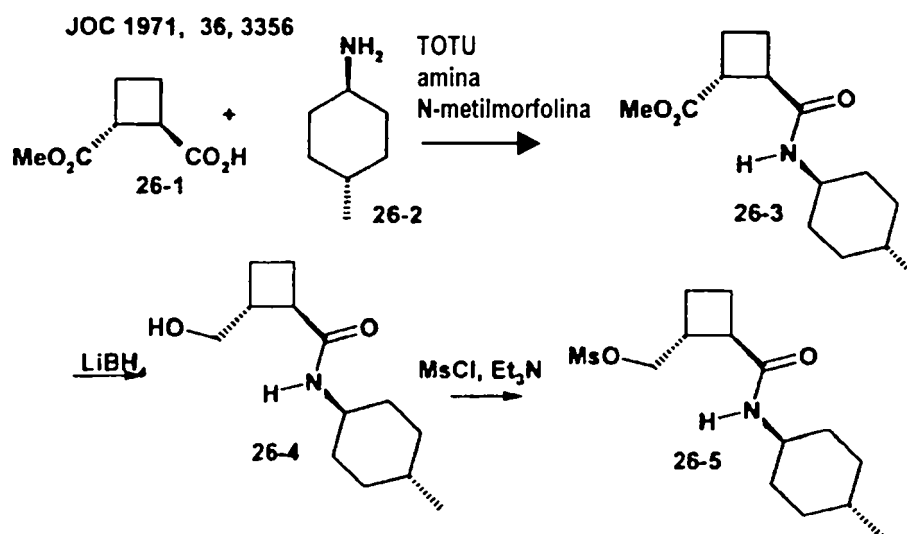
Ejemplo 25



trans-(4-Etil-ciclohexil)amida del ácido *trans*-2-(4-tieno[2,3-*d*]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)-ciclopropanocarboxílico quiral

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 24, pero se recogen y reúnen las fracciones que eluyen a $t_R = 23,6$ min obteniendo 6,0 mg de enantiómero con quiralidad opuesta y un exceso enantiomérico >99%.

Ejemplo 26

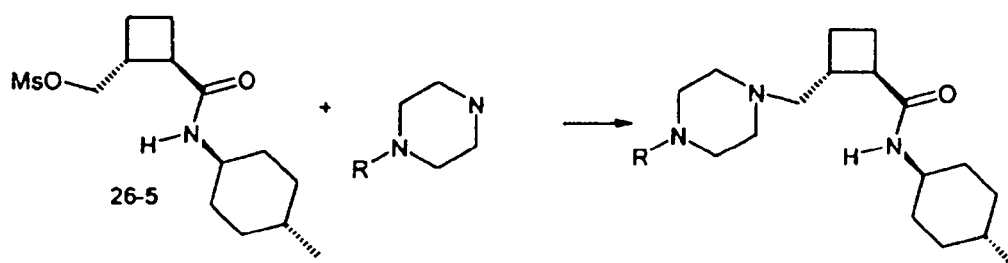


Se combinaron el ácido ciclobutanocarboxílico (26-1) (1,43 g, 9,05 mmol) y TOTU (3,7 g, 9,5 mmol) en 90 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadieron N-metilmorfolina (0,96 g, 9,5 mmol) y la amina (26-2) (1,53 g, 13,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente la fase orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3X), solución de HCl al 10% y salmuera (2X), luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se filtró la mezcla. La concentración del filtrado proporcionó 1,5 g del producto (26-3).

Se añadió gota a gota borohidruro de litio (93,0 ml, 5,93 mmol, 2M en THF) a una solución del éster (26-3) (1,5 g, 5,93 mmol) en 20 ml de THF a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y luego se inactivó mediante adición cuidadosa de agua. El producto se extrajo en acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron dejando 1,1 g de producto. La cromatografía sobre gel de sílice (40 g de columna Biotage) eluyendo con acetato de etilo y diclorometano dio 618 mg del alcohol (26-4).

Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,276 g, 2,41 mmol) a una solución del alcohol (26-4) (0,493 g, 2,19 mmol) y trietilamina (0,332 g, 3,29 mmol) en 11 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera y luego se filtró y el filtrado se concentró proporcionando 627 mg del producto (26-5).

Esquema V

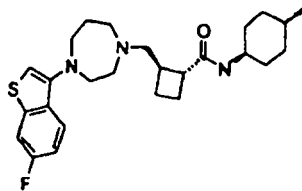
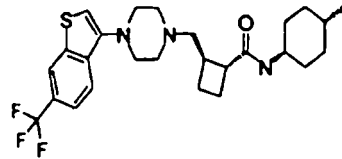
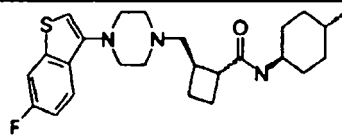
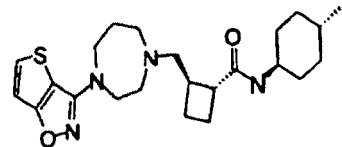
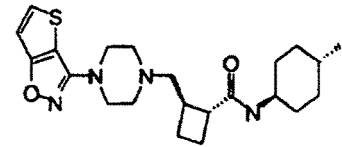


En el Esquema V, R es como se ha definido antes en la presente. Por ejemplo, se calentaron a 80°C en un bloque de reacción de JKEM durante 20 horas el mesilato (26-5) (75 mg, 0,025 mmol), carbonato potásico (52 mg, 0,038 mmol) y la amina (Ejemplo 2) (72 mg, 0,025 mmol) en 2 ml de acetonitrilo. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 6 ml de diclorometano y se añadieron 400 mg de resina de isocianato soportada en polímero (Argonaut Technologies, carga de resina 1,49 mmol/gramo) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se depositó en una columna de intercambio catiónico fuerte de 2 g Varian (SCX). La resina se lavó dos veces con acetato de etilo y tres veces con 4 ml de diclorometano. La columna se lavó además con 15 ml de

ES 2 317 116 T3

acetato de etilo. El producto se eluyó seguidamente usando una mezcla 4:1 de trietilamina al 2% en acetato de etilo y metanol. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/acetato de etilo. La concentración de las fracciones que contenían producto proporcionó 67 mg de producto.

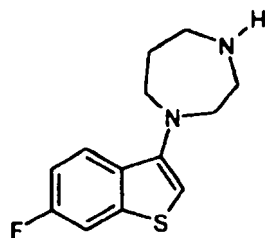
Se prepararon los siguientes compuestos usando este procedimiento.

Compuesto	Comp n°
	829997*
	829998
	829999
	830000*
	829996
* = Ejemplo comparativo	

Los datos caracterizadores para los compuestos son como sigue:

Comp. n°	Pes Mol	Amt obt	Rendimiento	Pico base	T.R. (min.)	área % MS
829997	457,65	0,051	45	458,3	1,6	100
829998	493,63	0,067	54	494,3	1,64	100
829999	443,63	0,062	56	444,3	1,57	100
830000	430,61	0,040	37	431,3	1,44	100
829996	416,59	0,052	50	417,3	1,43	100

Ejemplo Comparativo 27

*1-(6-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazepano**27a. Ácido 3-amino-6-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

A 50°C, añadir una solución acuosa al 50% de NaOH (64 g, 0,8 mol) a una solución en agitación de 2-carbometoxi-3-amino-6-fluoro-benzo[b]tiofeno (preparada de acuerdo con el documento US 5.143.923), (90,1 g, 0,4 mol) en H₂O (450 ml) durante 2-3 min. Calentar la reacción a 70-73°C y continuar la agitación durante 3 h. Añadir isopropanol acuoso al 10% (45 ml) y llevar a la temperatura de reflujo. Retirar el isopropanol en una atmósfera de N₂ y añadir H₂O (300 ml). Enfriar la mezcla de reacción entre 7-10°C y añadir HCl concentrado (80 ml). Añadir H₂O (650 ml), enfriar a 5-7°C, filtrar el sólido resultante y lavar la torta de filtro con H₂O (2 x 150 ml). Secar el sólido al vacío a 35°C para obtener 80,6 g (94,7%) de sólido, p.f. 160-163°C, TLC sobre gel de sílice (diclorometano/metanol, 3:1), R_f = 0,69.

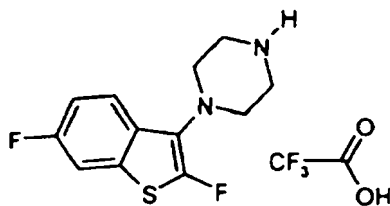
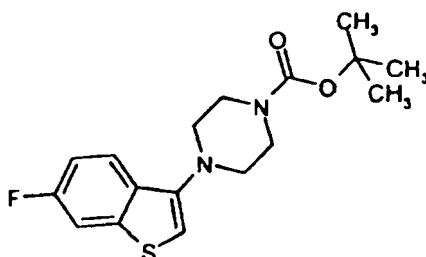
27b. 1-(6-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazepano

Calentar una solución de ácido 3-amino-6-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (5,0 g, 24 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (5 ml) a 100°C durante 2 h y después introducir una corriente de nitrógeno para enfriar la solución a temperatura ambiente. Añadir homopiperazina (9,5 g, 95 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (9,0 g, 47 mmol) y calentar la mezcla a 145°C durante 4 h. Después de ese tiempo, enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, diluir con acetato de etilo (30 ml) y lavar con salmuera (3 x 15 ml). Separar la capa orgánica y secar sobre MgSO₄. Evaporar el disolvente y purificar el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, 100 g de 9:2 de CH₂Cl₂/MeOH y después 9:2:0,15 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) para dar 3,9 g (65%) de un aceite amarillento LC/MS

gradiente de CH₃CN/Agua al 20% → 100% (25 min), Flujo: 1,5 mUmin)

t_R = 10,74 min, m/z = 250,3.

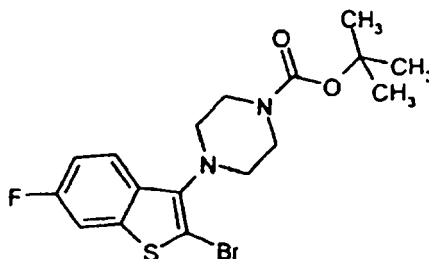
Ejemplo 28

*Trifluoroacetato de 1-(2,6-difluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina*

ES 2 317 116 T3

28a: Éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina-1-carboxílico

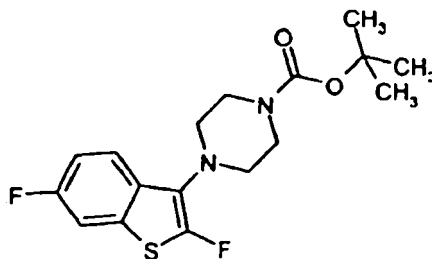
Añadir una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,15 g, 23,6 mmol) en CHCl_3 (15 ml), gota a gota, durante 45 min, a una solución a -65°C de 1-(6-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)-piperazina (preparada de acuerdo con el documento US 5.143.923), (2,8 g, 11,8 mmol), 4-(dimetil-amino)piridina (0,16, 1,3 mmol) y diisopropiletilamina (4,3 ml, 3,2 g, 24,8 mmol) en CHCl_3 (50 ml). Después de que se complete la adición, agitar la reacción a temperatura ambiente durante 20 h y después verter la reacción en una mezcla fría (5°C) de NaOH acuoso al 5%/EtOAc (150/150 ml). Extraer el producto en EtOAc, lavar el extracto con H_2O y salmuera y concentrar para dar un aceite rojo. Purificar el aceite bruto sobre gel de sílice (EtOAc) para obtener 3,6 g de un aceite rojo, LC/MS $m/z = 337$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



28b: Éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-bromo-6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina-1-carboxílico

Añadir N-bromosuccinimida (0,59 g, 3,3 mmol) a una solución en agitación de éster *terc*-butilico del ácido 4-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 28a) (1,00 g, 2,97 mmol) en CHCl_3 (32,8 ml) y calentar a reflujo durante 30 min. Dejar enfriar a temperatura ambiente y filtrar. Evaporar el disolvente y purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano, 9:1) para obtener 0,53 g (43%) de un aceite, MS, $m/z = 416$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

En un procedimiento alternativo, añadir N-bromosuccinimida (1,319 g, 6,62 mmol) a una solución en agitación de éster *terc*-butilico del ácido 4-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 46a) (2,226 g, 6,62 mmol) en CCl_4 y calentar a reflujo durante 2 h. Dejar enfriar a temperatura ambiente y filtrar. Evaporar el disolvente y purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano, 9:1) para obtener 2,34 g (94%) de un aceite.



28c: Éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-fluoro-6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina-1-carboxílico

A una temperatura de -65°C , agitar, en una atmósfera de nitrógeno, una solución del éster *terc*-butilico del ácido 4-(2-bromo-6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina-1-carboxílico, Ejemplo 28b (15,59 g, 37,55 mmol) en THF anhidro (247 ml) y añadir, gota a gota, n-butilitio en hexano (2,5 M, 19,53 ml, 48,82 mmol). Agitar durante 30 min y después añadir, gota a gota, N-fluorobencenosulfonimida (17,76 g, 56,33 mmol) disuelta en THF anhidro. Agitar durante una noche a temperatura ambiente, enfriar la reacción a 0°C y añadir una solución saturada de NaCl y después agua. Extraer la mezcla con EtOAc (3 veces), combinar los extractos y lavar con agua y salmuera. Secar el extracto (MgSO_4) y concentrar para obtener 11,0 g de un aceite. Cromatografiar el aceite sobre gel de sílice (éter/éter de petróleo, 9:1) y obtener 6,28 g (52%) de un aceite rojo, MS, $m/z = 354$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

28d: Trifluoroacetato de 1-(2,6-difluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina

Agitar una solución de éster *terc*-butilico del ácido 4-(2-fluoro-6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 28c) (250 mg, 0,70 mmol) en ácido trifluoroacético (2,2 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. Evaporar el ácido trifluoroacético y tratar el residuo con éter. Agitar la suspensión a temperatura ambiente durante 2 h y filtrar el sólido blanco resultante para obtener 191 mg (56%) de la sal trifluoroacetato. MS, $m/z = 255$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

ES 2 317 116 T3

Ejemplos 29-31

Las siguientes condiciones de HPLC se referencian en los Ejemplos 29-31:

Condición de HPLC I:

A) 95/5/0,1% de Agua/Acetonitrilo/Ácido Fórmico,

B) 5/95/0,1% de Agua/Acetonitrilo/Ácido Fórmico.

Columna: YMC ODS-A 4 x 50 mm, Caudal: 2 mL/minuto.

Las condiciones de HPLC iniciales consistían en un caudal de 100% (A) a 2 mL/minuto. Después de la inyección inicial se realizó un gradiente lineal para que a 2 minutos las condiciones de HPLC fueran 100% de B. Después, estas condiciones se mantuvieron durante 3,4 minutos, momento en el que el sistema volvió a las condiciones iniciales y se equilibró para el siguiente análisis.

Condición de HPLC II:

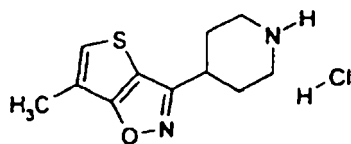
A) 95/5/0,1% de Agua/Acetonitrilo/Ácido Fórmico,

B) 5/95/0,1% de Agua/Acetonitrilo/Ácido Fórmico.

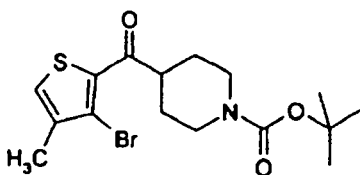
Columna: YMC ODS-A 2 x 50 mm, Caudal = 1 mL/minuto.

Las condiciones de HPLC iniciales consistían en un caudal de 100% (A) a 0,1 mL/minuto. Después de la inyección inicial se realizó un gradiente lineal para que a 2 minutos las condiciones de HPLC fueran 100% de B. Después, estas condiciones se mantuvieron durante 3,5 minutos, momento en el que el sistema volvió a las condiciones iniciales y se equilibró para el siguiente análisis.

Ejemplo 29



Hidrocloruro de 6-metil-3-piperidin-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol

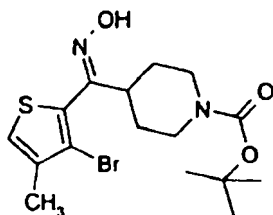


29a: Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-metanoil]-piperidin-1-carboxílico

En condiciones inertes, añadir una solución 2,0 M (en tetrahydrofurano/n-heptano) de diisopropilamida de litio (29,65 mmol, 14,83 mL, 1,05 equivalentes) a una solución fría (-78°C) de 3-bromo-4-metilthiopheno (28,24 mmol, 5,00 g, 1,00 equivalentes) en tetrahydrofurano seco (27,33 mL). Agitar a -78°C durante 1 hora y añadir gota a gota una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoyl)-piperidin-1-carboxílico (28,24 mmol, 7,69 g, 1,00 equivalentes). Continuar la agitación a -78°C durante 3 horas. Inactivar la mezcla de reacción con cloruro de amonio saturado (acuoso, 55 mL) y dejar calentar a temperatura ambiente. Extraer la mezcla de reacción con una mezcla de acetato de etilo: éter dietílico (1:1, 3 veces 40 mL). Combinar los extractos y secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna usando una mezcla de n-heptano: acetato de etilo (4:1) para producir un sólido cristalino amarillo (9,84 g).

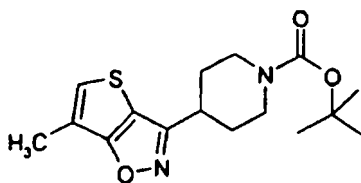
ES 2 317 116 T3

MS (Cl, metano) m/e 388 (MH⁺), LC/MS (APCI), m/e 288 (M-100), tiempo de retención 2 min. 43 seg. Condición I.



29b: Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-1-hidroxiimino-metil]-piperidin-1-carboxílico

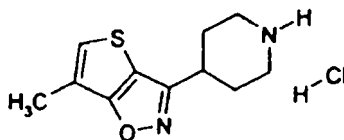
Añadir hidrocloreto de hidróxido de amonio (50,68 mmol, 3,52 g, 2,00 equivalentes) a una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-metanoil]-piperidin-1-carboxílico (25,54 mol, 9,84 g, 1,00 equivalentes) en piridina (47,5 ml). Agitar a temperatura ambiente durante una noche y a 70°C durante 4 horas. Enfriar la mezcla de reacción y añadir ácido clorhídrico (solución 3 M, 115 ml). Extraer la mezcla de reacción con diclorometano (115 ml), filtrar la capa orgánica, lavar con agua (100 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar. Recristalizar el residuo resultante en tolueno para producir un sólido blanco (4,84 g). LC/MS (APCI), m/e 403 (MH⁺), tiempo de retención 2 min. 32 seg. Condición I.



29c: Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-metil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico

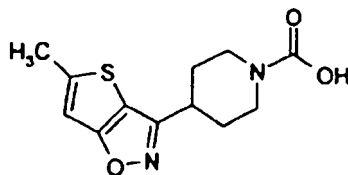
Añadir carbonato de cesio (3,72 mmol, 1,21 g, 1,50 equivalentes) y yoduro de cobre (0,25 mmol, 47 mg, 0,10 equivalentes) a una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-1-hidroxiimino-metil]-piperidin-1-carboxílico (2,48 mmol, 1,00 g, 1,00 equivalentes) en 2-metoxietanol (25 ml). Agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche y filtrar para retirar el material inorgánico. Concentrar el filtrado y repartir el aceite resultante entre acetato de etilo (75 ml) y agua (25 ml). Extraer la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 75 ml) y lavar las capas orgánicas combinadas con cloruro sódico saturado (acuoso, 25 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con n-heptano: acetato de etilo (4: 1) para producir un sólido blanco (588 mg). MS (Cl, metano) m/e 323 (MH⁺), LC/MS (ESI), m/e 345 (MNa⁺), tiempo de retención 2,05 minutos. Condición II.

29d: Preparación de hidrocloreto de 6-metil-3-piperidin-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol

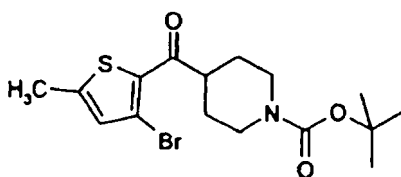


Agitar una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-metil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (8,84 mmol, 2,85 g, 1,00 equivalentes) en ácido clorhídrico (48,75 ml, solución 1 M en éter dietílico) y metanol (2,00 ml) a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Filtrar la suspensión, recoger el sólido blanco y secar para producir el producto deseado (659 mg). Dejar envejecer las aguas madre durante una noche, filtrar, recoger el sólido blanco y secar para producir más cantidad del producto deseado (1,252 g). LC/MS (ESI), m/e 223 (MH⁺), tiempo de retención 1,14 minutos. Condición II.

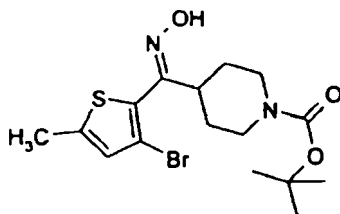
Ejemplo 30



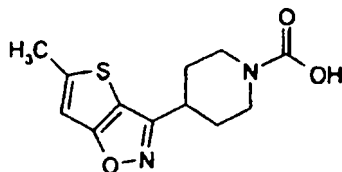
Ácido 4-(5-metil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico

30a: Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-metanoil]-piperidin-1-carboxílico

Se prepara esencialmente como en 29a con la excepción de que se usa 2-bromo-5-metiltiofeno como material de partida. Además, se usan 1,20 equivalentes de diisopropilamida de litio y 1,24 equivalentes de éster *terc*-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoyl)-piperidin-1-carboxílico para la reacción. Por consiguiente, el tiempo de agitación de la mezcla de reacción puede variar. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en columna usa un gradiente con una mezcla de acetato de etilo: n-heptano (1: 9) a acetato de etilo: n-heptano (2:8) para producir un aceite amarillo. LC/MS (ESI), m/e 332 (M-56) y 388 (MH⁺), tiempo de retención 2,15 minutos. Condición II.

30b: Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-1-hidroxiimino-metil]-piperidin-1-carboxílico

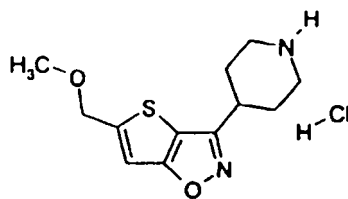
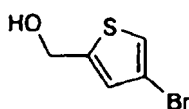
Se prepara esencialmente como el 29b con la excepción de que se usa éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-metanoil]-piperidin-1-carboxílico como material de partida y la mezcla de reacción se agita a 70°C durante 6 horas. LC/MS (ESI), m/e 347 (M-56) y 403 (MH⁺), tiempo de retención 2,03 minutos. Condición II.



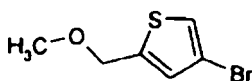
30c: Preparación de ácido 4-(5-metil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Se prepara esencialmente como en 29c con la excepción de que se usa éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-1-hidroxiimino-metil]-piperidin-1-carboxílico como material de partida. Las otras dos diferencias son: 1) se usan 0,05 equivalentes de yoduro de cobre, y 2) no se realiza repartición entre acetato de etilo y agua por lo que se requiere extracción posterior con acetato de etilo. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en columna usa una mezcla de acetato de etilo: n-heptano (1:4) para producir un sólido blanco. LC/MS (ESI), m/e 345 (MNa⁺), tiempo de retención 2,12 minutos. Condición II.

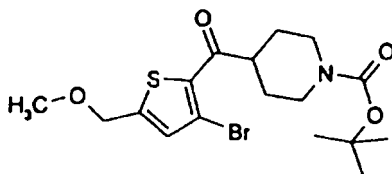
Ejemplo 31

*Hidrocloruro de 5-metoximetil-3-piperidin-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol**31a: Preparación de (4-bromo-tiofen-2-il)-metanol*

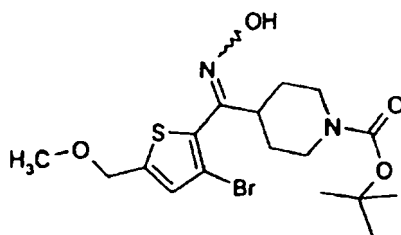
En condiciones inertes, añadir gota a gota borohidruro sódico (13,82 mmol, 0,523 g, 2,08 equivalentes) en etanol absoluto (16 ml) durante un periodo de 15 minutos a una mezcla agitada de 4-bromotiofeno-2-carboxaldehído (26,58 mmol, 5,08 g, 1,00 equivalentes) en etanol absoluto frío (0°C) (32 ml). Agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2,5 horas y añadir gota a gota ácido acético glacial hasta que cese la efervescencia. Evaporar la solución resultante, recoger el residuo en éter dietílico (75 ml), lavar con agua (15 ml) y salmuera (15 ml) y secar sobre sulfato de magnesio. Filtrar y evaporar para producir el producto en forma de un aceite incoloro (5,13 g).

*31b: Preparación de 4-bromo-2-metoximetil-tiofeno*

Añadir hidruro sódico (737 mg, 29,23 mmol, 1,10 equivalentes, 95%) a una solución que contiene yoduro de metilo (1,65 ml, 26,57 mmol, 1,00 equivalentes) y (4-bromo-2-(hydroxymethyl)thiophen-2-yl)methanol (5,13 g, 26,57 mmol, 1,00 equivalentes) en tetrahidrofurano (seco, 25 ml). Agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche y evaporar. Repartir el residuo entre agua (100 ml) y diclorometano (100 ml). Extraer la capa acuosa con diclorometano (100 ml), combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar para producir el producto deseado en forma de un aceite amarillo.

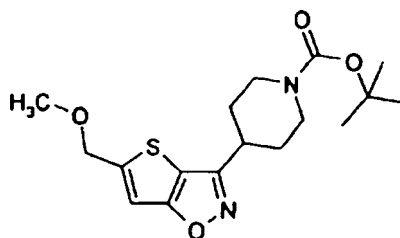
*31c: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-5-metoximetil-tiofen-2-il)-metanoil]-piperidin-1-carboxílico*

Añadir diisopropilamida de litio (13,20 ml, 26,37 mmol, 1,05 equivalentes) a una solución agitada y enfriada (-78°C) de 4-bromo-2-metoximetil-tiofeno (5,20 g, 25,11 mmol, 1,00 equivalentes) en tetrahidrofurano (seco, 24,30 ml). Agitar a -78°C durante 1 hora y añadir gota a gota una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(metoximetil-carbamoyl)-piperidin-1-carboxílico (6,84 g, 25,11 mmol, 1,00 equivalentes) en tetrahidrofurano (seco, 16,40 ml). Agitar la solución resultante a -78°C durante 3 horas. Inactivar la mezcla de reacción con cloruro sódico saturado (acuoso, 50 ml). Dejar calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y extraer con una mezcla de acetato de etilo: éter dietílico (1:1, 3 x 35 ml). Combinar los extractos, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con una mezcla de n-heptano: acetato de etilo (4:1) proporcionando el producto deseado como un aceite amarillo (9,47 g). LC/MS (ESI), m/e 362 (M-56) y 418 (MH⁺), tiempo de retención 2,08 minutos. Condición II.



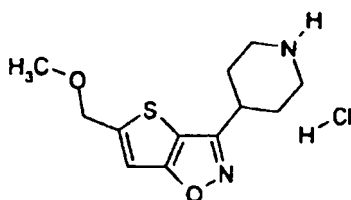
31d: Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-5-metoximetil-tiofen-2-il)-1-hidroxiimino-metil]-piperidin-1-carboxílico

Añadir clorhidrato de hidroxilamina (2,29 g, 45,27 mmol, 2,00 equivalentes) a una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-5-metoximetil-tiofen-2-il)-metanoil]-piperidin-1-carboxílico (9,47 g, 22,64 mmol, 1,00 equivalentes) en piridina (42,40 ml). Agitar la solución resultante a temperatura ambiente durante una noche y después a 70°C durante 4 horas. Enfriar ligeramente la mezcla de reacción, añadir ácido clorhídrico (3 N, 100 ml) y extraer la mezcla resultante con diclorometano (100 ml). Lavar el extracto con agua (100 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar para producir el producto deseado en forma de un aceite amarillo (9,48 g).



31e: Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-metoximetil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico

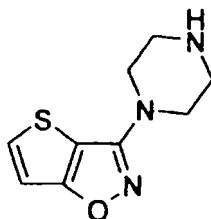
Añadir carbonato de cesio (1,13 g, 3,46 mmol, 1,50 equivalentes) y yoduro de cobre (44 mg, 0,23 mmol, 0,10 equivalentes) a una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(3-bromo-5-metoximetil-tiofen-2-il)-1-hidroxiimino-metil]-piperidin-1-carboxílico (1,00 g, 2,31 mmol, 1,00 equivalentes) en 2-metoxietanol (23,30 ml). Agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche o hasta 3 días y filtrar a través de celite. Evaporar el filtrado, repartir el residuo entre acetato de etilo (70 ml) y agua (23 ml) y separar. Extraer la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 70 ml), combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con una mezcla de hexano: acetato de etilo (4: 1) proporcionando el producto deseado como un aceite amarillo. LC/MS (ESI), m/e 375 (MNa⁺), tiempo de retención 1,98 minutos. Condición II.



31f: Preparación de hidrocloreuro de 5-metoximetil-3-piperidin-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol

Agitar una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-metoximetil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (2,21 g, 6,68 mmol, 1,00 equivalentes) y ácido clorhídrico (1,0 M en éter dietílico, 35 ml) durante una noche para formar una suspensión. Añadir más ácido clorhídrico (1,0 M en éter dietílico, 10 ml). Agitar la suspensión durante una noche, filtrar y lavar el sólido con éter. Recoger el sólido y secar para producir el producto deseado en forma de un sólido azul oscuro. LC/MS (ESI), m/e 253 (MH⁺), tiempo de retención 1,17 minutos. Condición II.

Ejemplo 32



Síntesis de piperazina-tienilisoxazol protegido con BOC

3-Bromotiofeno-2-carbaldehído oxima

Se añadió en una porción 3-bromotiofeno-2-carbaldehído (Maybridge) (28,7 g, 0,15 mol) en etanol (50 ml) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (13,8 g, 0,2 mol), hidróxido sódico (8 g, 0,2 mol) en agua (30 ml) y etanol (100 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y se mantuvo a 0°C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (600 ml) y los sólidos precipitados se recogieron por filtración para proporcionar 20,5 g (67%) de producto. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 6,9 g más de producto.

Cloruro de 3-bromotiofeno-2-hidroximidoílo

A una solución de 3-bromotiofeno-2-carbaldehído oxima (10,8 g, 52,4 mmol) y cloruro de hidrógeno (14,5 ml, 4 M en dioxano) en DMF (100 ml) se le añadió en una porción *oxone* (16,9 g, 1,05 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

Al final de la reacción, una solución de DMF se vertió en agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar 12,68 g de producto que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

(4-*t*-Butoxicarbonilpiperazinil)-3-bromo-2-tienil metanona oxima

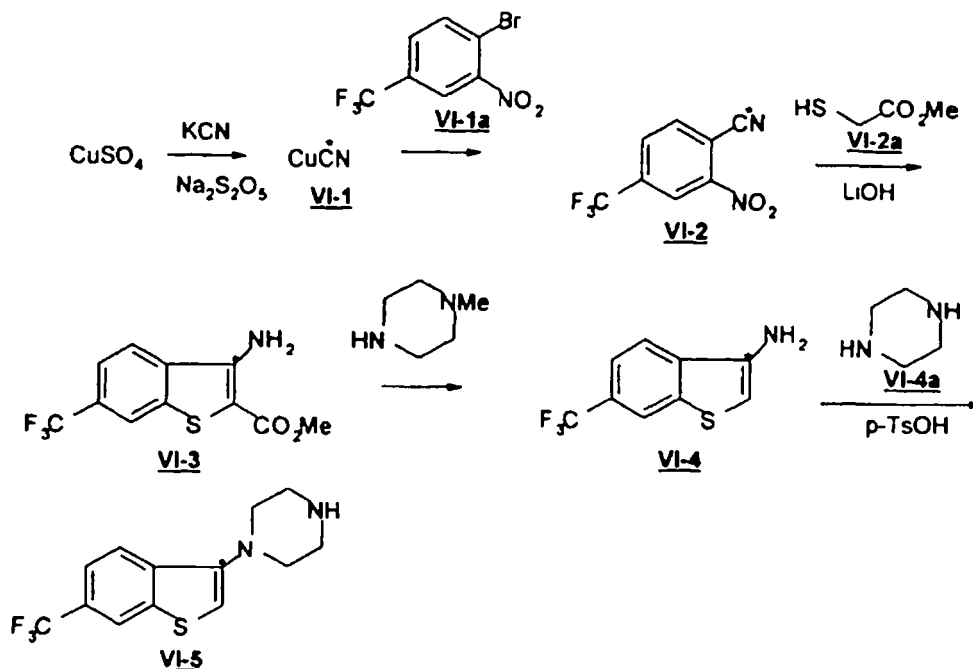
Se añadió gota a gota cloruro de 3-bromotiofeno-2-hidroximidoílo (16,4 g, 68 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 70 ml) a una solución de N-(*t*-butoxicarbonil)piperazina (14 g, 1,1 equiv.) y DABCO (9,5 g, 1,25 equiv.) en DMF (100 ml) a 0°C durante 25 minutos. La mezcla se agitó durante 3,5 h. Al final, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. El producto bruto (30,5 g) se purificó por cromatografía sobre un cartucho Biotage (400 g de gel de sílice), eluyendo con metanol en diclorometano (0-5% de MeOH). El producto obtenido de esta manera pesaba 24,6 g (85%).

(*t*-BOC-piperazina)-3-tienilbenzoisoxazol

Una mezcla de (4-*t*-butoxicarbonilpiperazinil)-3-bromo-2-tienil metanona oxima (10,3 g, 26,4 mmol), carbonato de cesio (10,7 g, 32,7 mmol) y yoduro de cobre (500 mg) en metoxietanol (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La solución acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La solución orgánica (cantidad total 600 ml) se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró para dar un aceite (~ 10 g). Este material se purificó por cromatografía usando un cartucho Biotage (120 g de gel de sílice, eluyendo con Metanol al 0-8% en diclorometano). El producto se obtuvo de esta manera en forma de un aceite claro (5,1 g, 62%).

Ejemplo 33

Síntesis del intermedio C14 radiomarcado útil para la preparación de ciertos compuestos dentro del alcance de la presente invención



General: Se realizó cromatografía analítica de capa fina (TLC) sobre placas de TLC E. Merck con gel de sílice 60 F₂₅₄ (0,25 mm). Las placas de TLC usadas en el análisis de muestras radiactivas se exploraron en un BIOSCAN system 2000 Imaging Scanner usando gas P-10 (10% de metano, 90% de argón). La identidad de los intermedios se estableció por comigración en radio-TLC y/o radio-HPLC con las muestras patrón de análogos no marcados. Se realizó cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice con un tamaño de partículas de 40-63 μm . La actividad específica se determinó en un Analizador de Centelleo de Líquidos Packard Minaxi Tri-Carb (Modelo 1600 TR) usando Bio-Safe II como cóctel de centelleo.

La purificación de los compuestos VI-2, VI-3, VI-4, VI-5, y VI-6 se controló por HPLC (condiciones: A) que se realizó en un controlador Waters 600, Detector de Cadena de Fotodiodos Waters 996, Administrador de Cromatografía Millennium y Sistema de Control de Flujo Radiactivo Beta-Ram, Modelo 2 (IN/US Systems Inc.). La determinación final de la pureza de VI-7 por HPLC (condiciones: B) se realizó en Bombas Waters Modelo 510, Controlador de Gradiente Waters 680, Automuestreador Waters 715 Ultra Wisp, Detector de Absorbancia Sintonizable Waters 484 y Sistema de Control del Flujo radiactivo Beta-Ram, Modelo 2 (IN/US Systems Inc.).

Condiciones A: YMC Basic 5 μm , C18, 4,6x250 mm, fase móvil A: (v/v) 50/50 acetonitrilo/formiato amónico 0,1 N, fase móvil B: (v/v) 75/25 acetonitrilo/formiato amónico 0,1 N, caudal 1,0 ml/min, detección uv a 254 nm.

Gradiente:	Tiempo (minutos)	%PF:A	%PF:B
	0	100	0
	15	100	0
	25	0	100
	30	0	100
	35	100	0

Condiciones B: Ultremex 5 μm , C8, 4,6 x 150 mm, fase móvil (v/v/v) 50/50/0,25 - acetonitrilo/tampón fosfato potásico 0,05 M, pH 3,0/trietilamina, caudal 1,0 ml/min, detección uv a 210 nm.

[¹⁴C] Cianuro de Cobre (I) (VI-1)

Se calentó una solución de sulfato de cobre (II) pentahidratado (4,16 g, 16,67 mmol) en agua (13,3 ml) hasta 70°C y se añadió en un minuto una solución de metabisulfito sódico (1,94 g, 6,28 mmol) en agua (3,3 ml) a 70°C. Inmediatamente, se añadió en un minuto una solución de cianuro potásico [¹⁴C] (245,5 mg, 200 mCi, 3,77 mmol, S.A. 53,0 mCi/mmol) y cianuro potásico sin marcar (0,84 g, 12,9 mmol) en agua (3,3 ml) a 70°C. Precipitó un sólido blanco de la solución y se eliminó el color azul de la solución. Después de agitar durante 10 min a 70°C, la mezcla se filtró mientras permanecía caliente y el sólido se lavó con agua caliente (15 ml) y etanol (15 ml). El sólido blanco se secó al vacío (0,1 mm de Hg) durante 27 h 45 min para dar VI-1 (1,393 g, 186,6 mCi) con un rendimiento de 93,3%.

2-Nitro-4-(trifluorometil)-[7-¹⁴C]benzonitrilo (VI-2)

A una suspensión de cianuro de cobre (I) [¹⁴C] (VI-1) (1,393 g, 15,55 mmol, 186,6 mCi) en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP, 10 ml) se le añadió 4-bromo-3-nitrobenzotrifluoruro (6,33 g, 23,45 mmol) y la mezcla se calentó a 190-195°C durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo (25 ml) y agua (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de celite. Al filtrado se le añadieron más agua (20 ml) y acetato de etilo (25 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (90 ml). El extracto orgánico se lavó con una solución de cloruro de hierro (III) (50 ml) preparada por disolución de cloruro de hierro (III) (7,468 g, 46,04 mmol) en agua (50 ml). El extracto orgánico se lavó de nuevo con agua (30 ml) y cloruro sódico sat. (115 ml), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 9/1-7/3) para proporcionar un aceite que se disolvió en hexano (70 ml). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se secó al vacío durante 15 h y 40 min para proporcionar VI-2 (3,01 g, 167,13 mCi, rendimiento de 89,6%) en forma de un sólido amarillo. Radio-TLC (hexano/acetato de etilo, 9/1), R_f = 0,21; HPLC (Sistema A), RCP 99,86% (tiempo de ret., 9,2 min).

[3-¹⁴C]-3-Amino-2-carbometoxi-6-trifluorometilbenzol[b]tiofeno (VI-3)

El nitrilo (VI-2) (3,01 g, 13,9 mmol, 167,13 mCi) se disolvió en DMF (14 ml) y se añadió en un minuto tioglicolato de metilo (1,78 g, 15,94 mmol, 95%). La mezcla se enfrió a 0-5°C y se añadió gota a gota una solución de hidróxido de litio (0,689 g, 28,77 mmol) en agua (9,2 ml) durante 12 minutos. Después de la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (70 ml) a 0-5°C y la mezcla se agitó durante 15 min a 0-5°C. El sólido se recogió en un filtro, se lavó con agua (20 ml) y se secó al vacío (0,1 mm de Hg) durante 40 h y 15 min para proporcionar VI-3 (3,469 g, 151,24 mCi, rendimiento de 90,49%). Radio-TLC (CH₂Cl₂), R_f = 0,372; HPLC (sistema A), RCP 99,92% (tiempo de ret., 16,722 min).

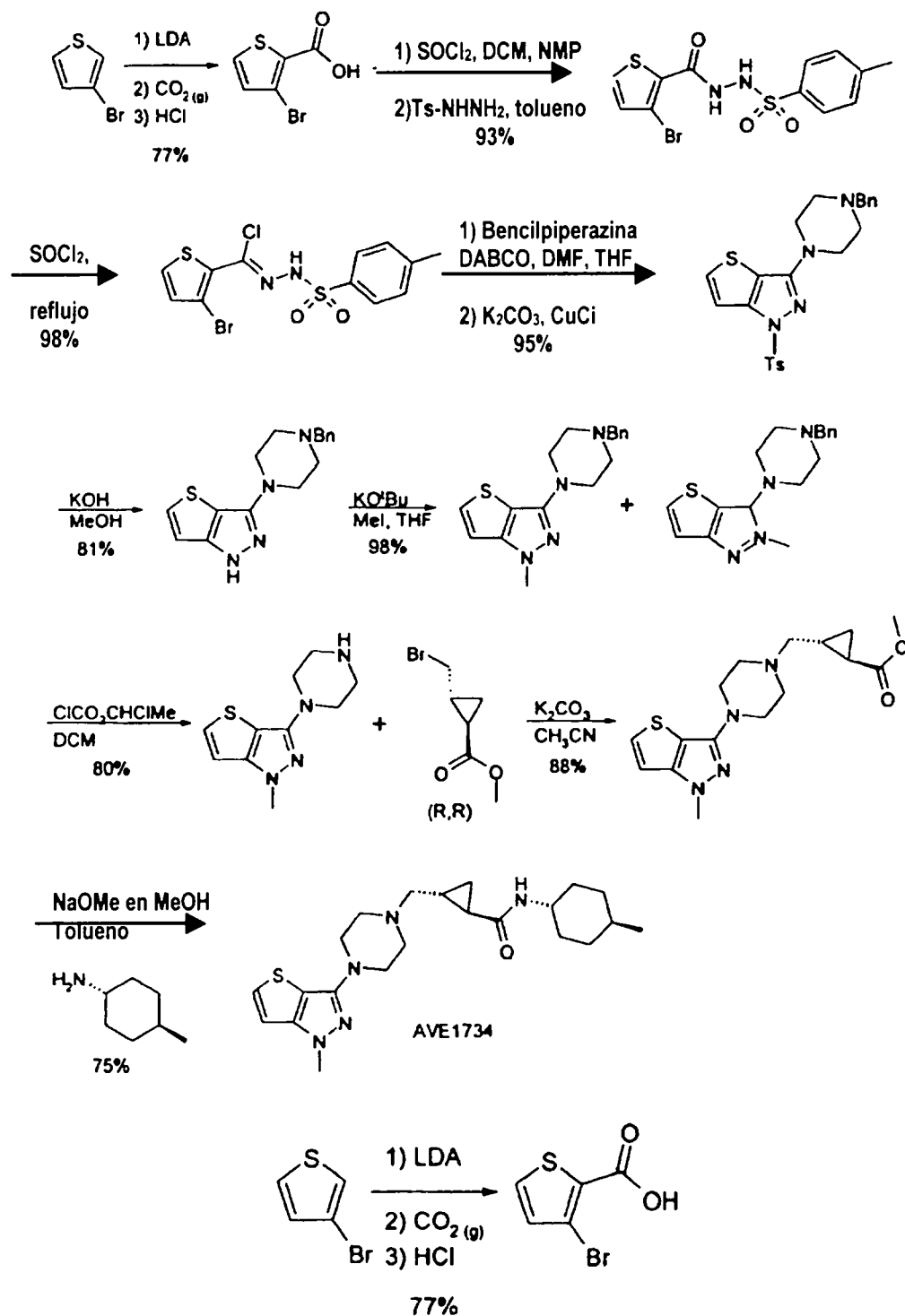
[3-¹⁴C]-3-Amino-6-trifluorometilbenzo[b]tiofeno (VI-4)

A una solución del benzo[b] tiofeno (VI-3) (3,469 g, 12,6 mmol, 151,2 mCi) en NMP (14 ml) se le añadió 1-metilpiperazina (6,69 g, 66,79 mmol) y la mezcla se calentó a 140-145°C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (140 ml). El extracto orgánico se lavó con agua (30 ml) y cloruro sódico sat. (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 1/1) para producir un sólido de color verdoso que se secó al vacío (0,1 mm de Hg) durante 14 h para proporcionar VI-4 (peso 66 g, 146,95 mCi, rendimiento de 97,16%). Radio-TLC (hexano/acetato de etilo, 1/5), R_f = 0,407; HPLC (sistema A), RCP 99,44% (tiempo de ret., 10,552 min).

1-[6-(Trifluorometil)benzo[b]tien-3-il-[3-¹⁴C]piperazina (VI-5)

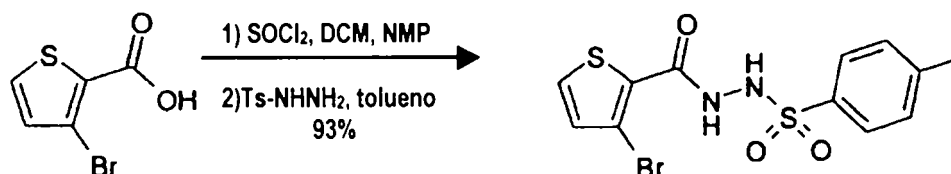
A una solución de benzo[b]tiofeno (VI-4) (2,66 g, 12,24 mmol, 146,95 mCi) en NMP (17 ml) se añadió piperazina (4,309 g, 50,02 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (4,76 g, 25,02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 170°C durante 20 h 24 minutos, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en una solución de carbonato sódico (4,70 g, 44,3 mmol) en agua (60 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 9/1/0,2) y el producto se secó al vacío (0,1 mm de Hg) durante 11 h y 50 min. Al producto se le añadió etanol (absoluto, 30 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se secó al vacío (0,1 mm Hg) durante 24 h 55 min proporcionando VI-5 (3,44 g, 144,18 mCi, 98,1% de rendimiento) como un aceite. Radio-TLC (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 9/1/0,2), R_f = 0,46; HPLC (sistema A), RCP 99,88% (tiempo de ret., 5,807 min).

Ejemplo 34

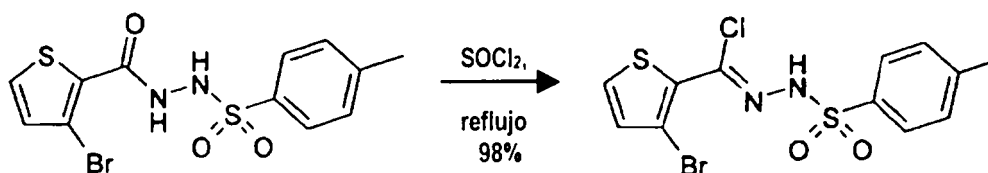


Ácido 3-bromo-tiofeno-2-carboxílico. A una solución de 3-bromotiofeno (600,0 g, 3,68 mol) en THF (3 l) enfriada hasta -72°C se añadió LDA (1,93 l, 3,86 mol, 2 N) lentamente durante 2 horas. La velocidad de adición del LDA es tal que la temperatura de reacción nunca supera -68°C. Después de que se completara la adición, la solución se agita durante 40 minutos más. Después, se añade éter dietílico (3 l) mediante un embudo de adición de tal forma que la temperatura se mantiene por debajo de -65°C. Después, el embudo de adición se reemplaza por un tubo de dispersión y se burbujea gas CO₂ a través de la solución durante 3 horas. Después, se añade hielo seco (500 g) y la mezcla se agita durante una noche. Después, el matraz de reacción se pone en un baño de hielo y se añade lentamente HCl 6 N para evitar un burbujeo excesivo hasta que el valor del pH de la solución se ajusta a 1-2. Después, la mezcla resultante se

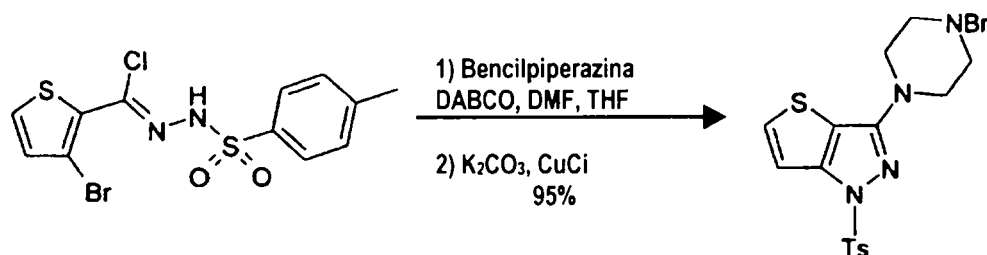
extrae con EtOAc. El extracto se lava con salmuera y después se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El producto se seca al vacío a temperatura ambiente, produciendo 585,15 g (77%) en forma de un sólido blanquecino.



15 *1-(Ácido 3-bromo-tiofeno-2-carboxílico)-2-(4-toluenosulfonil)-hidrazina.* A una suspensión agitada del ácido (285,53 g, 1,38 mol) en DCM (1,5 l) se le añade una cantidad catalítica de NMP (2 ml). Después, se añade cloruro de tionilo (105,8 ml, 1,45 mol) y la solución se calienta a reflujo hasta que los sólidos se disuelven completamente. La solución se calienta de nuevo a reflujo durante 1 hora, se enfría a temperatura ambiente y se evapora para producir un sólido pardo claro. El material bruto se seca al vacío durante una noche. El sólido pardo se recoge en tolueno (3,5 l) y se añade *p*-toluenosulfonhidrazina (402,25 g, 2,16 mol). La mezcla se agita a 100°C durante 8 horas y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se enfría con un baño de hielo y los sólidos resultantes se recogen por filtración y se lavan con tolueno. Después, los sólidos se agitan en forma de una suspensión en HCl 1 N durante 1 hora. Los sólidos se recogen por filtración y se lavan con grandes cantidades de agua. Los sólidos se secan al vacío a 40°C y después se recrystalizan en tolueno/alcohol isopropílico, produciendo 484,28 g (93%) del producto deseado.

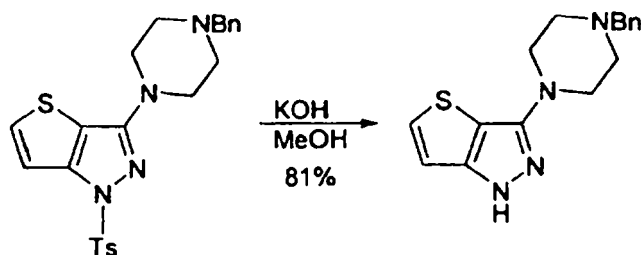


35 *Cloruro de N-((4-metilfenil)-sulfonil)-3-bromo-tiofeno-2-carbohidrazonilo.* Se añadió 1-(ácido 3-bromo-tiofeno-2-carboxílico)-2-(4-toluenosulfonil)-hidrazina (60,80 g, 0,161 mol) a cloruro de tionilo (70,5 ml, 0,966 mol). La mezcla resultante se agitó a 80°C hasta que la mezcla se hizo homogénea. Después, la solución se agitó a 70°C durante 30 minutos y se añadió heptano (300 ml) durante un periodo de 20 minutos. La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente y después se enfrió de nuevo a 5°C. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con heptano (3 x 100 ml) y se secaron al vacío, produciendo 62,1 g (98%) del producto deseado en forma de un sólido blanquecino.

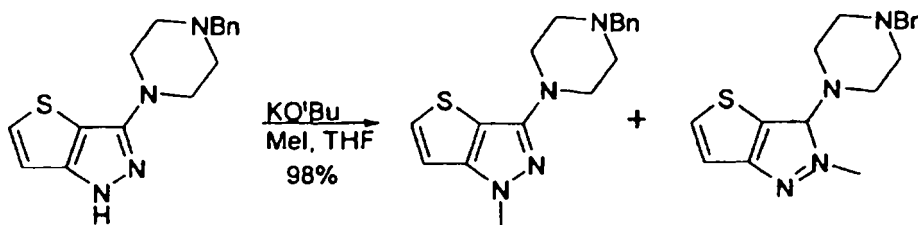


55 *3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol.* A una solución agitada de DABCO (14,18 g, 112,18 mol) y bencilpiperazina (35,35 g, 0,200 mol) en DMF (200 ml) enfriada a -30°C se le añadió mediante una cánula una solución de cloruro de N-((4-metilfenil)-sulfonil)-3-bromo-tiofeno-2-carbohidrazonilo (62,1 g, 0,158 mol) en THF (100 ml). La adición se controló para evitar que la temperatura de la reacción superara -30°C. Después de que se completara la adición, se produjo la precipitación y después la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual se añadieron K_2CO_3 (65,41 g, 0,473 mol) y CuCl (1,0 g, 0,010 mol). En este momento, la mezcla resultante se calentó a 110°C y el THF se retiró por destilación. Después, la temperatura se aumentó a 140°C y la mezcla se agitó durante 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se vertió sobre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Después, la capa de EtOAc se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con agua (500 ml) y después se filtraron a través de celite y se concentraron. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua fría y después con EtOAc/heptano (1:4) y se secaron al vacío, produciendo 66,05 g (95%) del producto deseado en forma de un sólido blanquecino.

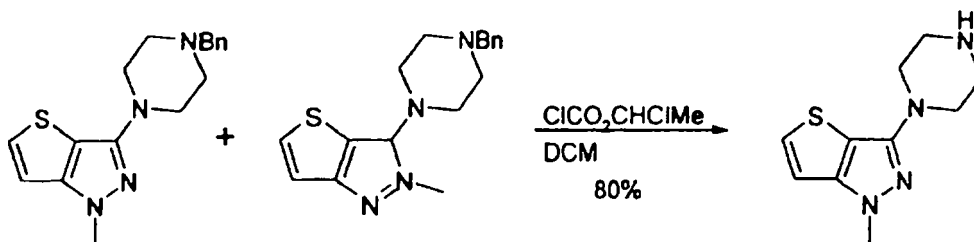
65



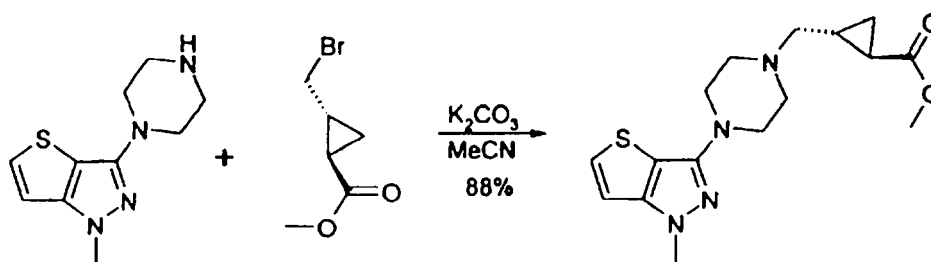
3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol. A una mezcla agitada de KOH_(s) (56,09 g, 2,66 mol) en alcohol metílico (1,33 l) se le añadió 3-(4-bencil-piperazin-1-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol (241 g, 0,532 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,25 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (1 l), se lavó con agua (2 l), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se recrystalizó en EtOAc/Heptano, produciendo 129 g (81%).



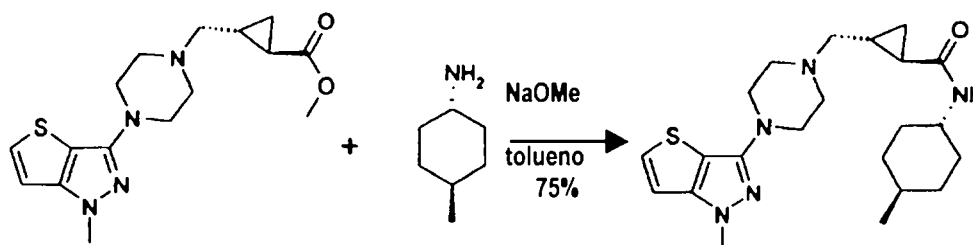
3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol. A una solución agitada de 3-(4-bencil-piperazin-1-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol (318,0 g, 1,07 mol) en THF (2,5 l) se le añadió gota a gota una mezcla de t-butoxido potásico (134,4 g, 1,2 mol) en THF (1,5 l) durante un periodo de 1 hora mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 25°C. Después de que se completara la adición, la mezcla se enfrió a -30°C y se añadió gota a gota MeI (65,4 ml, 1,05 mol) durante un periodo de 30 minutos. Después, la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente NaHCO₃ saturado (1 l). Después, la solución se evaporó para retirar el THF y la mezcla acuosa resultante se recogió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El extracto de EtOAc se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El concentrado viscoso se filtró a través de un lecho de gel de sílice con 1:1 de EtOAc/heptano y se evaporó, produciendo un aceite viscoso que después se secó al vacío, momento en el que solidificó y produjo 326,03 g (98%) como una proporción 12:1 de regioisómeros a favor del producto deseado.



1-Metil-3-(4-bencil-piperazin-1-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol. A una solución de una mezcla de 3-(4-bencil-piperazin-1-il)-1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol y el análogo de 2-metilo (189,0 g, 0,60 mol) disuelta en DCM (1,25 l) se le añade cloroformiato de 1-cloroetilo (78,6 ml, 0,72 mol). La solución se calienta a reflujo durante 1 hora, momento en el que la mezcla se enfría y el disolvente se retira por evaporación. El residuo se recoge en metanol (1 l) y se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después de un periodo de refrigeración, la solución se trata con HCl 1 N en éter (200 ml) y se añade 1 l más de éter para producir la precipitación del producto. El sólido se recoge por filtración y se lava con éter frío. El sólido se recrystaliza en metanol (1 l) y la sal HCl se recoge por filtración, se lava con éter y se seca al vacío, produciendo 123,04 g (80%) del producto deseado en forma de una mezcla 80:1 de regioisómeros en favor del regioisómero deseado como puede observarse por RMN.



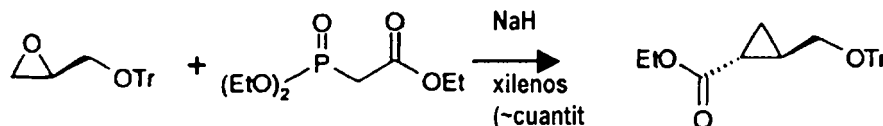
Éster metílico del ácido 2R-[4-(1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropano-1R-carboxílico. Se calentó a reflujo durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de 1-metil-3-piperazin-1-il-1H-tieno[3,2-c]pirazol (2,75 g, 12,37 mmol), éster metílico del ácido 2R-bromometil-ciclopropano-1R-carboxílico (2,41 g, 12,5 mmol) y K_2CO_3 (3,46 g, 25,0 mmol) en acetonitrilo (75 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y luego se vertió en agua (100 ml). Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con EtOAc/tolueno (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera (30 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. El residuo se separó por cromatografía en columna (9:1; EtOAc/MeOH) proporcionando 3,65 g (88%) del producto deseado.



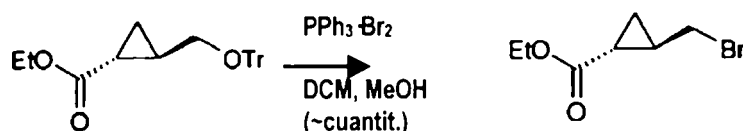
trans-(4-Metil-ciclohexil)-amida del ácido 2R-[4-(1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropano-1R-carboxílico. A una solución de éster metílico del ácido 2R-[4-(1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropano-1R-carboxílico (10,0 g, 29,9 mmol) y *trans*-4-metilciclohexilamina (6,77 g, 60,0 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió metóxido sódico (9,72 g, 45,0 mmol, 25% en MeOH). La mezcla resultante se calentó a hasta 80°C durante 21 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua (800 ml) y EtOAc (200 ml) y se separó. La fase acuosa se precipitó mediante la adición de NaCl y luego se extrajo con EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera (50 ml), se secan ($MgSO_4$), se filtran y se evaporan. El residuo se recrystalizó en tolueno (100 ml) y EtOAc (20 ml) proporcionando 9,30 g (75%) del producto deseado como un sólido blanco, p.f. 185-186°C.

Cálculo Anal. correspondiente a $C_{22}H_{33}N_5OS$: C, 63,58; H, 8,00; N, 16,85. Encontrado: C, 63,68; H, 8,24; N, 16,62.

Ejemplo 35



Éster etílico del ácido tritiloximetil-(1R, 2R)-ciclopropanocarboxílico. A una suspensión de hidruro sódico (15,20 g, 380 mmol, dispersión al 60% en aceite) en xilenos (300 ml) se le añadió fosfonoacetato de trietilo (85,07 g, 379 mmol) de manera controlada para evitar un desprendimiento excesivo de gas y para mantener la temperatura interna por debajo de 55°C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 20 minutos, momento en el que se añadió lentamente la solución amarilla mediante una cánula a una solución de (R)-tritil glicidil éter (100,0 g, 316 mmol) en xilenos (300 ml). La solución resultante se calentó a hasta 125°C durante 2 horas. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con la adición de HCl al 10% (320 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron, produciendo 175 g de un producto bruto en forma de un aceite. El material se usó a continuación en estado bruto.



5

10

15

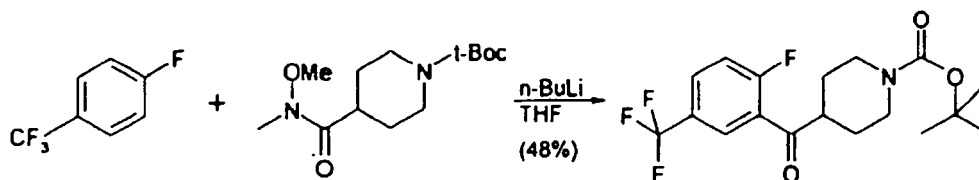
20

Éster metílico del ácido 2R-bromometil-ciclopropano-1R-carboxílico. Una solución de trifenilfosfina (124,7 g, 1,34 mol) en CH_2Cl_2 (260 ml) se enfrió a 5°C , momento en el que se añadió una solución de bromo (24,4 ml, 1,34 mol) en CH_2Cl_2 (65 ml) durante 20 minutos, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 12°C . La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora, momento en el que se añadió HCl 2 M/ Et_2O (16 ml, 32 mmol) seguido de la adición de éster etílico del ácido tritiloximetil-(1R,2R)-ciclopropanocarboxílico bruto (124 g, 0,32 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que se añadió NaHCO_3 saturado (600 ml). La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (400 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se diluyó con heptano (200 ml) y se evaporó dos veces para retirar el exceso de CH_2Cl_2 . El residuo se dejó reposar durante 30 minutos cuando se separaron las impurezas sólidas por filtración. La torta de filtro se lavó con heptano (2 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron para proporcionar 92,68 g de un líquido amarillo bruto. El líquido bruto se destiló (PE = $80-85^\circ\text{C}/1,5$ torr) para proporcionar 55,19 g (rendimiento de 84% en las dos etapas) de un líquido incoloro.

Ejemplo 36

25

30



35

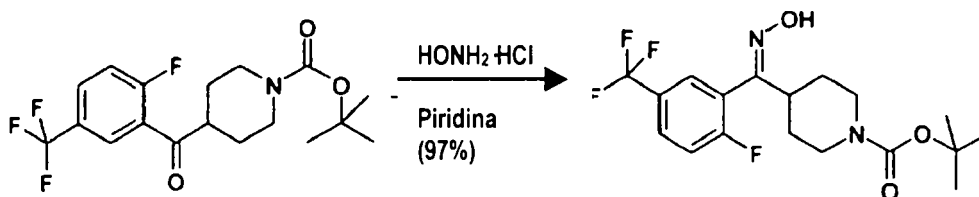
40

45

*Éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-fluoro-5-trifluorometil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico.* Se enfrió hasta -60°C (baño de IPA/ CO_2) una solución de 4-fluorobenzotrifluoruro (25 g, 0,152M) en THF anhidro (300 ml) y se trató con *n*-butil litio (84 ml de una solución 2,0M en Hexano, 0,168M -1,1 eq) con una velocidad máxima para no superar -60°C . La reacción se agitó durante 3 horas (temperatura mantenida) y luego se trató con una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoyl)-piperidin-1-carboxílico (51,86 g, 0,190M - 1,25 eq, en 130 ml de THF anhidro) con una velocidad máxima para no superar -55°C . La mezcla se agitó durante otras dos horas antes de dejar calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 horas. La reacción se inactivó con solución saturada de cloruro amónico (75 ml) y se eliminó el THF a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (800 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1 N (400 ml), NaHCO_3 ac. al 5% (400 ml), agua (400 ml) y salmuera (400 ml) sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró dando un aceite marrón que al triturarlo en acetato de etilo dio un sólido blanco 27,6 g (48%).

50

55

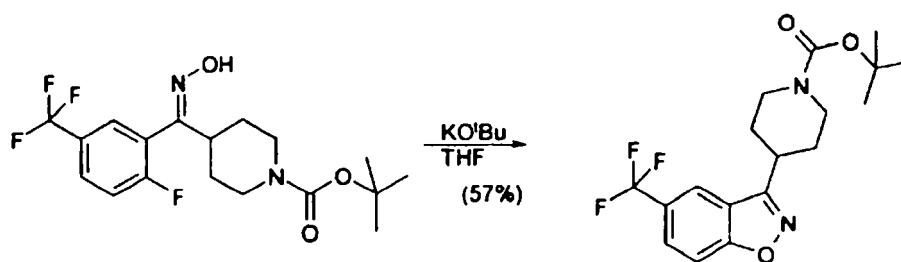


60

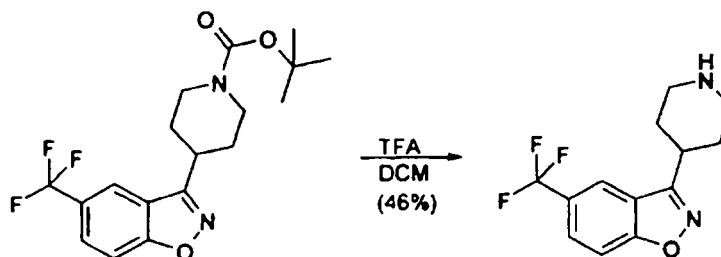
*Éster *tert*-butílico del ácido 4-[(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-hidroxiimino-metil]-piperidin-1-carboxílico.* Se trató una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-fluoro-5-trifluorometil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico (5 g, 0,013M) en piridina (25 ml) con hidrocloreuro de hidroxilamina (1,11 g, 0,015 M - 1,2 eq).

65

La reacción se agitó en N_2 a temperatura ambiente durante 14 horas y luego se vertió en hielo - agua (250 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, se separó el producto por filtración, se lavó con agua fría (3 x 15 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C . Se obtuvo un sólido blanco (5,03 g, 97%).

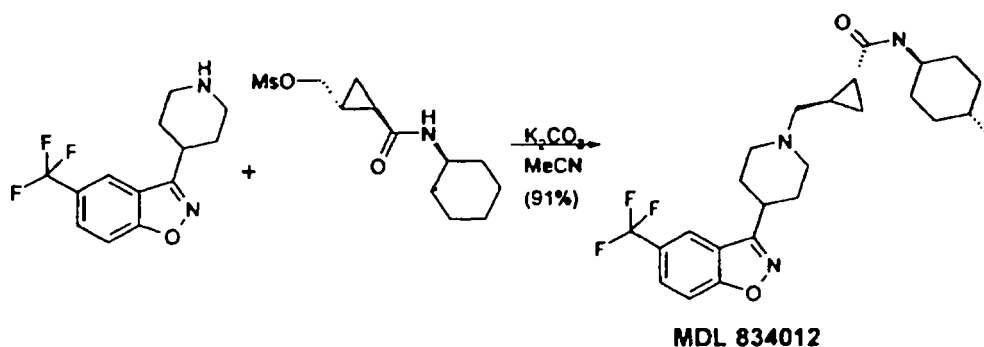


Éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico. Se trató una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-[(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-hidroxiimino-metil]-piperidin-1-carboxílico (4,969 g, 0,013 M) en THF anhidro (59 ml) con *terc*-butoxido potásico (13,4 ml de una solución 1M en THF, 0,0133 M-1,05 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó hasta 65°C durante 2 horas. El THF se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml) respectivamente. Se secó seguidamente sobre MgSO₄, se filtró y se concentró dando un sólido (5 g) que se purificó sobre sílice - 120 g, (eluyendo con acetato de etilo/heptano (30:70) dando el producto como un sólido blanco (2,69 g, 57%).



3-Piperidin-4-il-5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol. Se suspendió éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (2,69 g, 0,007M) en una mezcla 50:50 de DCM/ácido trifluoroacético (4 ml). La mezcla se calentó durante 30 minutos a 50°C y luego se concentró dando el producto como la sal TFA. Este se disolvió en diclorometano (10 ml), se lavó con solución saturada de Na₂CO₃ (3 x 3 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró dando el producto como un aceite (0,91 g, 46%)

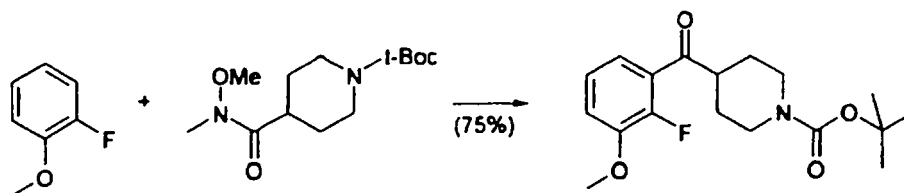
Ejemplo 37



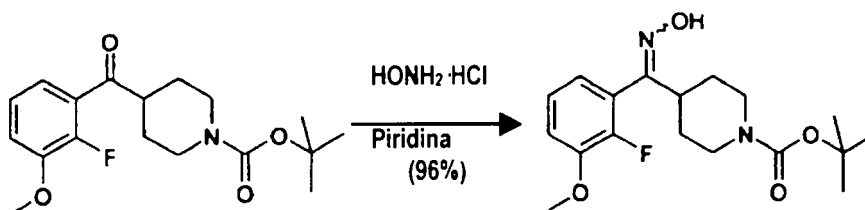
(*trans*-4-Metil-ciclohexil)-amida del ácido 2R-[4-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropano-1R-carboxílico. Se disolvió en acetonitrilo (4,5 ml) una solución de 3-piperidin-4-il-5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol (0,1 g, 0,37 mM) y se trató con carbonato potásico (0,06 g, 0,46 mM) disuelto en agua (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se trató con éster 2-(4-metilciclohexilcarbonil)-*trans*-ciclopropil metílico del ácido metanosulfónico (0,11 g, 0,38 mM - 1,04 eq). Se calienta la mezcla a 56°C durante 14 horas. El producto se separa por filtración y se lava con hexanos (2 ml). Se seca el producto a vacío obteniendo el producto como un sólido blanco (0,118 g, 91%).

Ejemplo 38

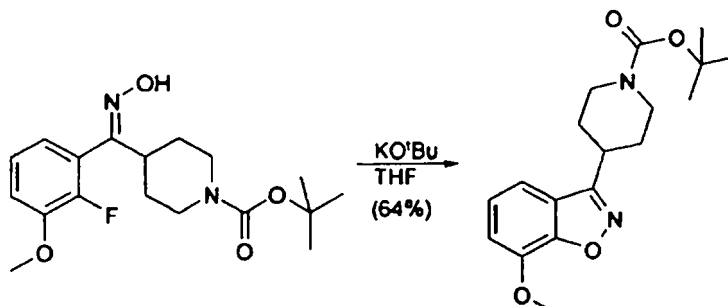
7-Metoxi benzoisoxazolil piperidina



Éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-fluoro-3-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico. A una solución agitada de 2-fluoroanisol (6,00 g, 47,6 mmol) y THF anhidro (125 ml) a -78°C en nitrógeno se añadió butil litio (35 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 56,0 mmol). Después de agitar durante 13 min, se añadió gota a gota N,N,N',N',N''-pentametildietilentiaramina (12,9 ml, 61,8 mmol) y la reacción se agitó a -78°C . Después de 168 min, se añadió gota a gota durante 25 minutos una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(metoxi-metilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico (16,8 g, 61,7 mmol) en THF anhidro (40 ml). La reacción se agitó a -78°C durante 35 min y a temperatura ambiente durante 65 min. La reacción se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con HCl acuoso 0,5 N frío (2 x 200 ml), carbonato potásico acuoso al 5% (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml) sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó dando 20,1 g de un aceite amarillo. El producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (350 g) usando una elución con gradiente en etapas de acetato de etilo al 20%/heptano hasta acetato de etilo al 30%/heptano, proporcionando 12,0 g (75%) del producto deseado como un sólido blanco.

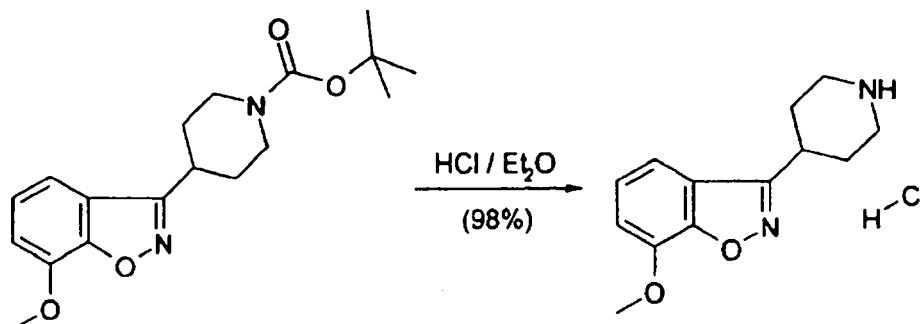


Éster *tert*-butílico del ácido 4-[(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-hidroxiimino-metil]-piperidin-1-carboxílico. Se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante una noche una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-fluoro-3-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico (11,6 g, 34,4 mmol), hidrocloreto de hidroxilamina (2,87 g, 41,3 mmol) y piridina (50 ml). La solución de reacción amarilla se vertió en agua fría (500 ml) y la mezcla se envejeció a 0°C durante 15 minutos. El producto se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a 50°C proporcionando 11,6 g (96%) del producto deseado como un polvo blanco. La RMN de protón mostró que el producto era una mezcla 2:1 de isómeros Z a E.



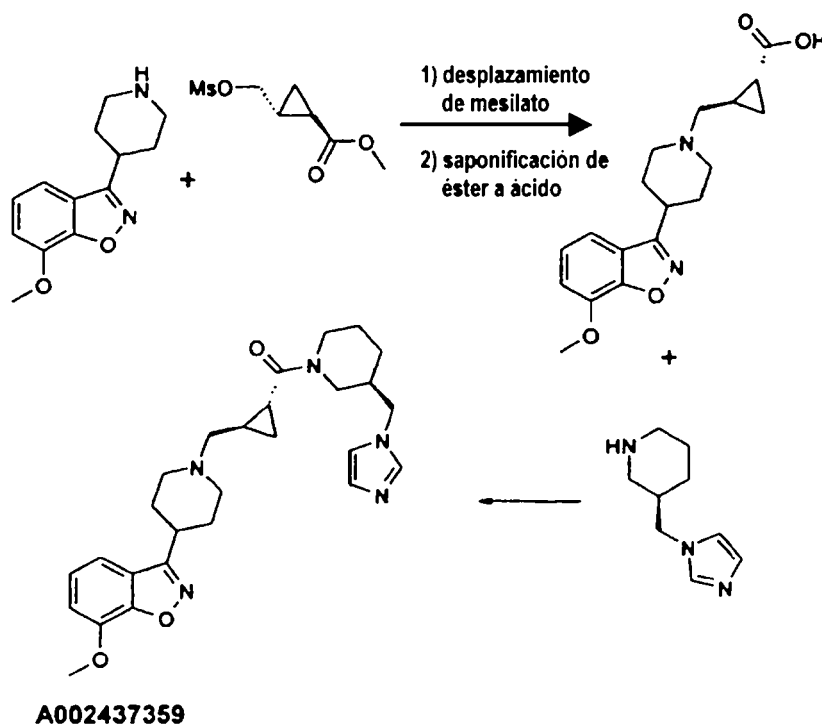
Éster *tert*-butílico del ácido 4-(7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (MDL 831478). A una mezcla a temperatura ambiente de éster *tert*-butílico del ácido 4-[(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-hidroxiimino-metil]-piperidin-1-carboxílico (5,00 g, 14,2 mmol) en THF (50 ml) en nitrógeno se añadió *tert*-butoxido potásico (15,0 ml de una solución 1 M de THF, 15,0 mmol) rápidamente y la reacción se llevó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) sucesivamente. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron

dando un sólido céreo. La recrystalización del sólido no eliminó las impurezas por lo que se sometió el producto bruto a cromatografía sobre sílice usando una elución con gradiente de etapas de acetato de etilo al 10%/diclorometano hasta acetato de etilo al 40% /diclorometano proporcionando 3,04 g (64%) del producto deseado como un polvo blanco, p.f.130-132°C.



Hidrocloruro de 7-metoxi-3-piperidin-4-il-benzo[d]isoxazol (MDL 831587A). Se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 18 horas una mezcla de éster *tert*-butilico del ácido 4-(7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (3,00 g, 9,03 mmol), HCl (35 ml de una solución 1 M en éter, 35,0 mmol) y metanol (25 ml). Se añadió éter (75 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y el producto se recogió por filtración proporcionando 2,37 g (98%) del producto deseado como un polvo blanco, p.f.: >250°C.

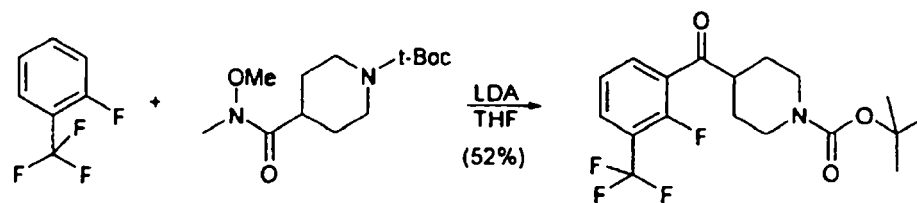
Ejemplo 39



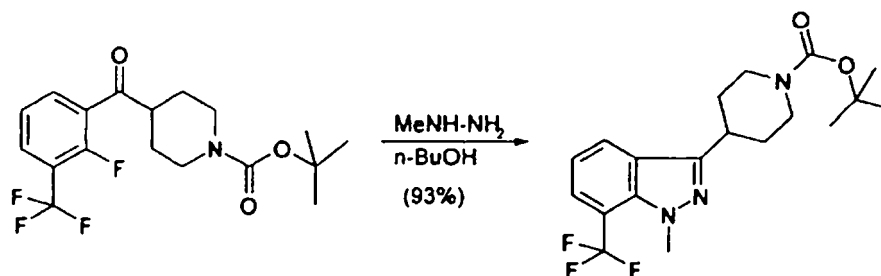
(3*S*-Imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2*R*-[4-(7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1*R*-ciclopropil}-metanona (A002437359). El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento análogo al descrito anteriormente. Se obtuvo 3*R*-imidazol-1-ilmetil-piperidina por el procedimiento descrito por Guzi, *et. al.* documento WO 0037458.

Ejemplo 40

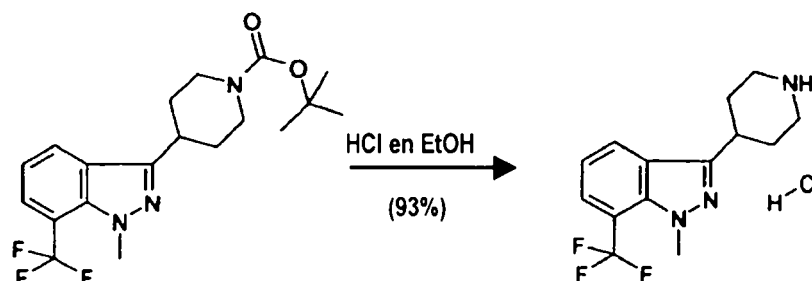
7-Trifluorometil-N-metil-indazol piperidina



Éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-fluoro-3-trifluorometil-benzoyl)-piperidin-1-carboxílico. A una solución agitada de 2-fluorobenzotrifluoruro (19,4 g, 118 mmol) y THF anhidro (300 ml) a -78°C en nitrógeno se añadió LDA (65,0 ml de una solución 2,0 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno, 130 mmol) gota a gota durante 25 min. Después de 165 min, se añadió gota a gota durante 50 minutos una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoyl)-piperidin-1-carboxílico (40,1 g, 147 mmol) en THF anhidro (100 ml) y la reacción se agitó a -78°C durante 20 min y a temperatura ambiente durante 85 min. La reacción se inactivó con cloruro amónico saturado (40 ml) y se concentró la mezcla. El residuo se suspendió en acetato de etilo (400 ml) y se lavó sucesivamente con HCl 1N (200 ml), carbonato potásico acuoso al 5%, agua (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó dando un aceite ámbar. El producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (300 g) usando una elución con gradiente en etapas de acetato de etilo al 20%/heptano hasta acetato de etilo al 60%/heptano, proporcionando 23,2 g (52%) del producto deseado como un sólido blanquecino.

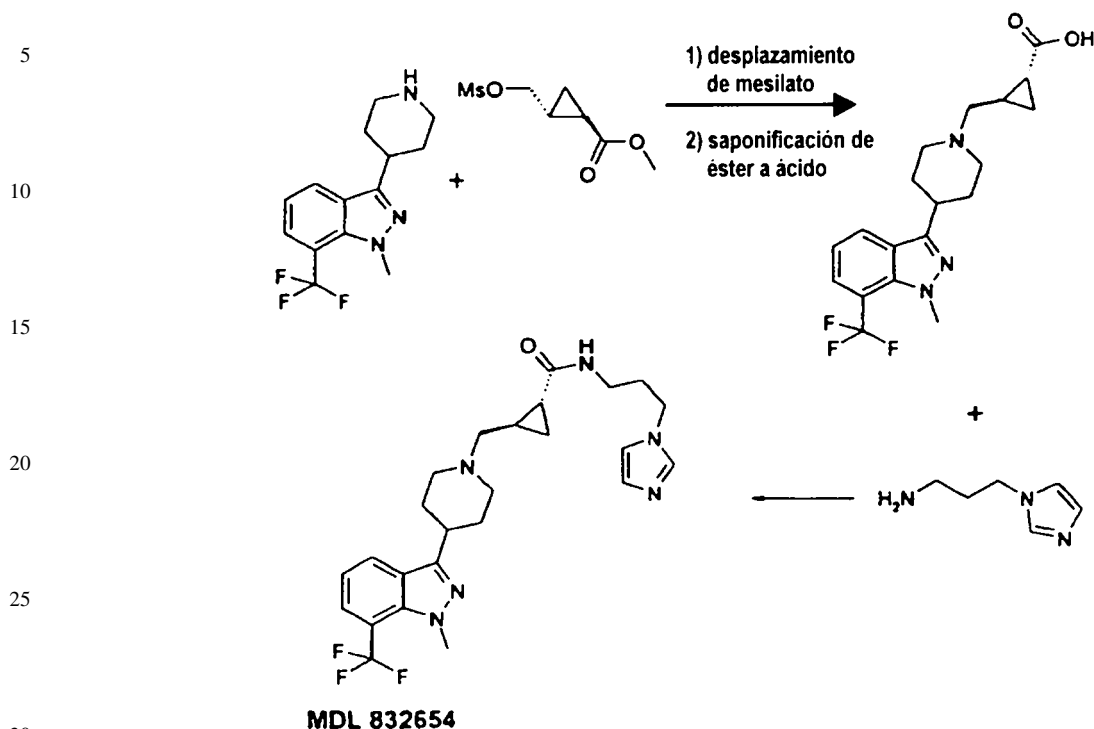


Ésteres *tert*-butílicos de 4-(1-metil-7-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (MDL 832782). Se calentó a reflujo durante 35 minutos una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-fluoro-3-trifluorometil-benzoyl)-piperidin-1-carboxílico (7,00 g, 18,6 mmol), metilhidrazina (1,13 g, 24,4 mmol) y n-butanol (50 ml). La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (250 ml). Los orgánicos se lavaron con carbonato sódico acuoso al 5% (150 ml), agua (150 ml) y salmuera (150 ml) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó parcialmente dando un líquido viscoso. El disolvente restante se eliminó a alto vacío a 65°C proporcionando un sólido blanquecino. El producto se cromatografió sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30%/heptano, produciendo 6,63 g (93%) del producto deseado en forma de un sólido blanquecino, p.f.: 104,7°C.



Hidrocloruro de 1-metil-3-piperidin-4-il-7-trifluorometil-1H-indazol (832641A). Se añadió HCl 1 N (100 ml) a una solución de ésteres *tert*-butílicos del ácido 4-(1-metil-7-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (6,50 g, 16,9 mmol) en etanol (25 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con éter (350 ml) y se enfrió hasta 0°C durante 20 minutos. El sólido se recogió, se lavó con éter y se secó a 45°C a alto vacío proporcionando 4,66 g (86%) del producto deseado como un polvo blanco.

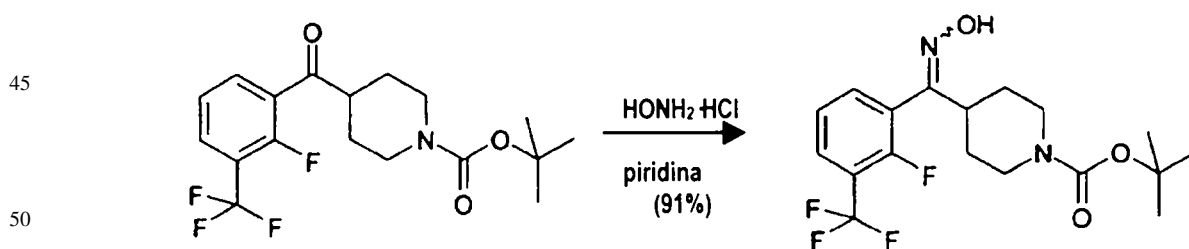
Ejemplo 41



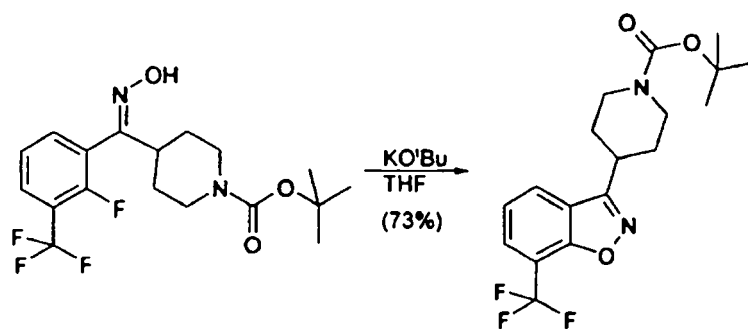
(3-imidazol-1-ylpropil)amida del ácido 2R-[4-(1-metil-7-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 832654). El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento análogo al descrito anteriormente.

Ejemplo 42

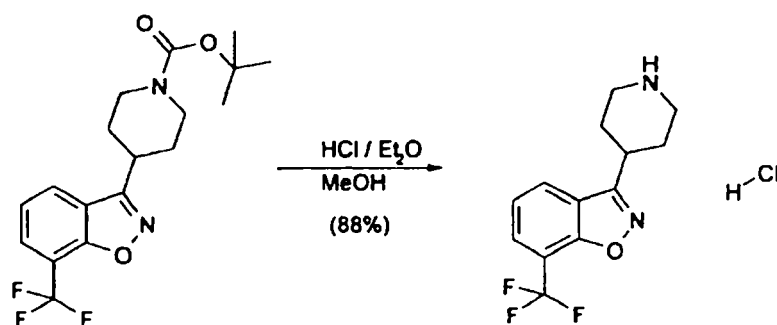
7-Trifluorometil benzoisoxazol piperidina



Éster *terc*-butílico del ácido 4-[(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-hidroxiimino-metil]-piperidin-1-carboxílico (MDL 832163). Se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante una noche una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-fluoro-3-trifluorometil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico (9,00 g, 24,0 mmol), hidrocloreto de hidroxilamina (2,00 g, 28,8 mmol) y piridina (50 ml). La solución de reacción amarilla se vertió en agua fría (500 ml) y la mezcla se envejeció a 0°C durante 1 hora. El producto se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a 50°C proporcionando 9,54 g de un sólido blanco. La trituración del sólido con acetato de etilo al 25%/heptano produjo 8,50 g (91%) del producto deseado en forma de un sólido blanco. La RMN de protón mostró que el producto era una mezcla 3,8 a 1 de isómeros.

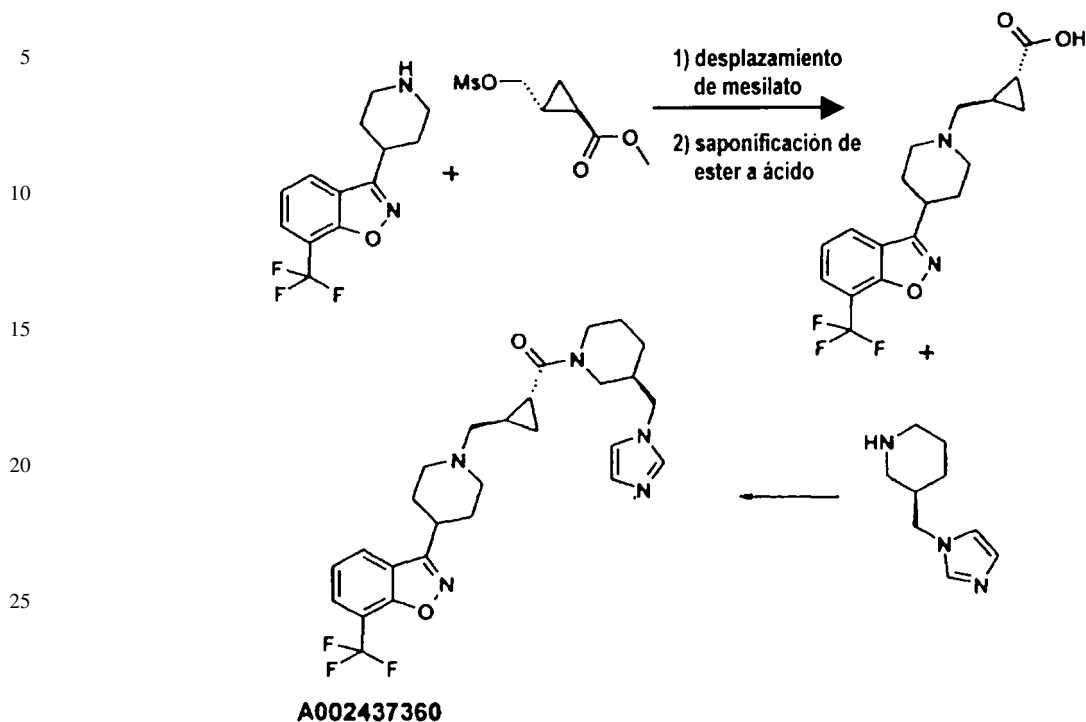


Éster *terc*-butílico del ácido 4-(7-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (MDL 832159). A una mezcla a temperatura ambiente de éster *terc*-butílico del ácido 4-[(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-hidroxiimino-metil]-piperidin-1-carboxílico (1,40 g, 3,59 mmol) en THF (20 ml) en nitrógeno se añadió *terc*-butóxido potásico (3,60 ml de una solución 1 M de THF, 3,60 mmol) en una porción y la reacción se calentó a 60°C durante 1,5 horas. Después de reposo a temperatura ambiente durante una noche, se eliminó el disolvente y el residuo se diluyó con acetato de etilo (60 ml). Los orgánicos se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron dando un sólido ámbar. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo al 40%/heptano como eluyente proporcionando 0,97 g (73%) del producto deseado como un sólido blanco, p.f.:111-113°C.



3-Piperidin-4-il-7-trifluorometil-benzo[d]isoxazol (MDL 832106A). Se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante una noche una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-(7-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (8,00 g, 21,6 mmol), HCl (100 ml de una solución 1M de éter, 100 mmol) y metanol (50 ml). La reacción se concentró y el sólido se trituró con metanol/éter proporcionando 5,84 g (88%) del producto deseado como un polvo blanco, p.f.: 242-243°C.

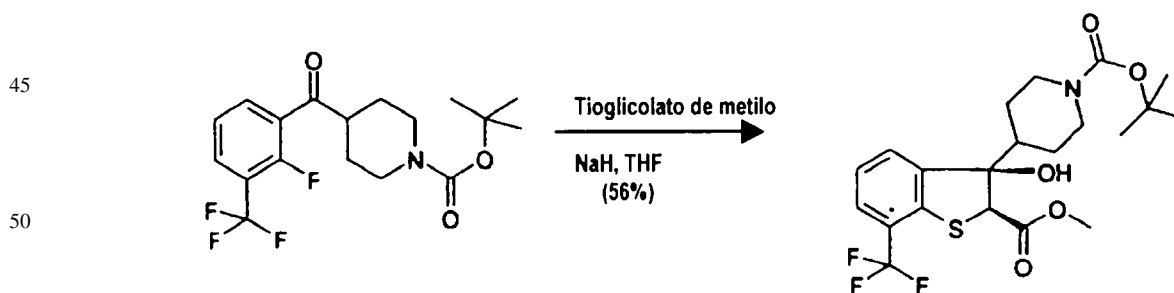
Ejemplo 43



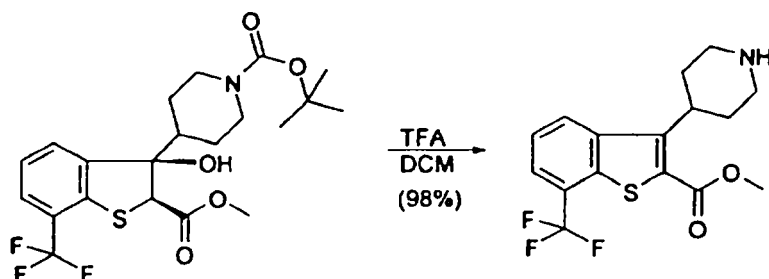
(3*S*-Imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2*R*-[4-(7-trifluorometil-metil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1*R*-ciclopropil}-metanona (A002437360). El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento análogo al descrito anteriormente. Se obtuvo 3*R*-imidazol-1-ilmetil-piperidina por el procedimiento descrito por Guzi, *et. al.* documento WO 0037458.

Ejemplo 44

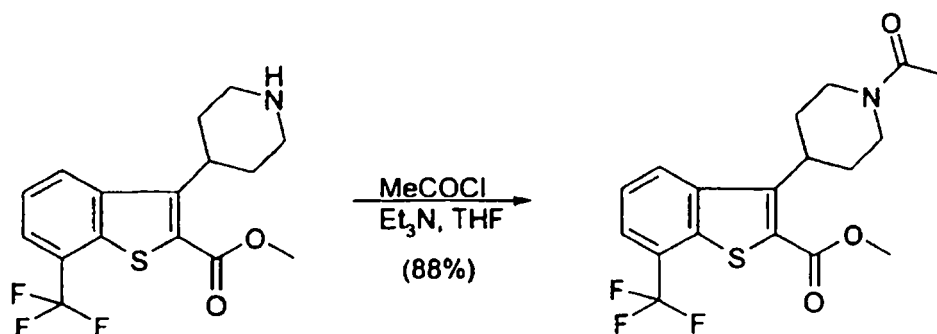
7-Trifluorometilbenzo[b]tienilpiperidina



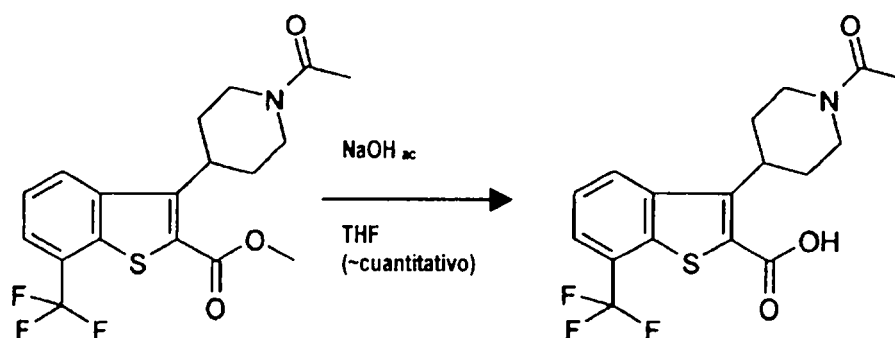
Éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-hidroxi-2-metoxicarbonil-7-trifluorometil-2,3-dihidrobenc[*b*]tiofen-3-il)-piperidin-1-carboxílico (MDL 832712). A una solución a temperatura ambiente de éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-fluoro-3-trifluorometil-benzoyl)-piperidin-1-carboxílico (9,00 g, 24,0 mmol), tioglicolato de metilo (2,40 ml, 26,8 mmol) y THF anhidro (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en una porción NaH (1,15 g de una dispersión al 60% en aceite, 28,7 mmol). Después de que cesara el desprendimiento de gas, la reacción se agitó a 55°C. Después de 100 min, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (500 ml). La mezcla se lavó sucesivamente con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró para producir un sólido blanco pegajoso. La tritución con acetato de etilo al 20%/heptano produjo 6,20 g (56%) del producto deseado en forma de un polvo blanco.



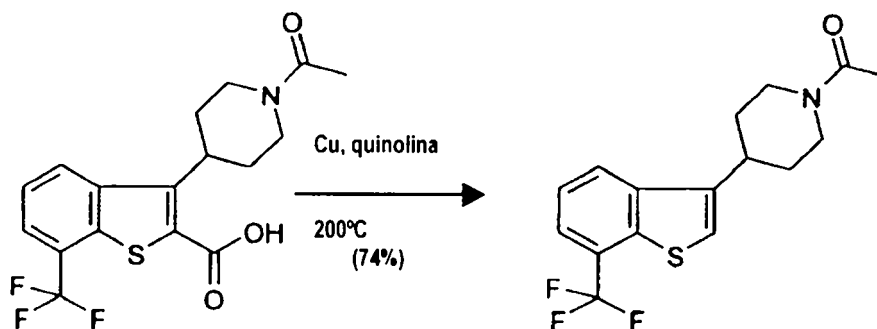
Éster metílico del ácido 3-piperidin-4-il-7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico. A una solución a temperatura ambiente de éster *tert*-butílico del ácido 4-3-(hidroxi-2-metoxicarbonil-7-trifluorometil-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-il)-piperidin-carboxílico (6,00 g, 13,0 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió TFA (30 ml), provocando un desprendimiento rápido de gas. Después de 5 min, la reacción se agitó a 40°C durante 5,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en carbonato potásico acuoso al 20% (400 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró para dar un aceite pegajoso. Después del secado a alto vacío, se obtuvieron 4,37 g (98%) del producto deseado en forma de una espuma blanca.



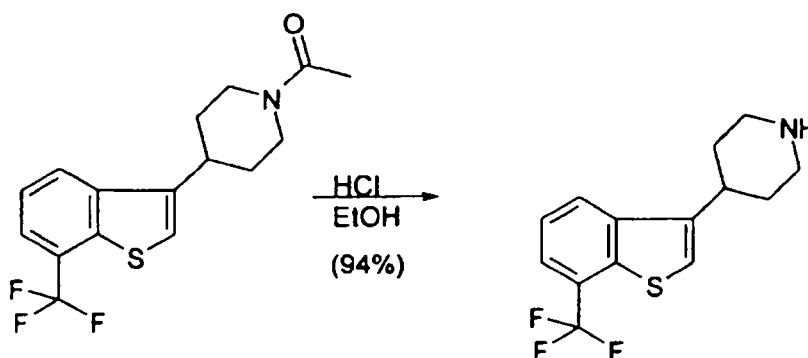
Éster metílico del ácido 3-(1-acetil-piperidin-4-il)-7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico. A una solución a temperatura ambiente de éster metílico del ácido 3-piperidin-4-il-7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (4,37 g, 12,7 mmol), trietilamina (2,70 ml, 19,4 mmol) y THF anhidro (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en una porción cloruro de acetilo (1,10 ml, 15,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó sucesivamente con agua (150 ml) y salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró. El residuo se cromatografió sobre sílice, eluyendo con metanol al 10%/acetato de etilo, para producir 4,28 g (88%) del producto deseado en forma de un sólido blanco, p.f.: 155,2°C.



Ácido 3-(1-acetil-piperidin-4-il)-7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico. A una solución de éster metílico del ácido 3-(1-acetil-piperidin-4-il)-7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (4,10 g, 10,6 mmol) en THF (25 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso al 0,5 N (23,4 ml, 11,7 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la reacción se acidificó con HCl 1 N (200 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 4,13 g del producto deseado en forma de una espuma blanca.

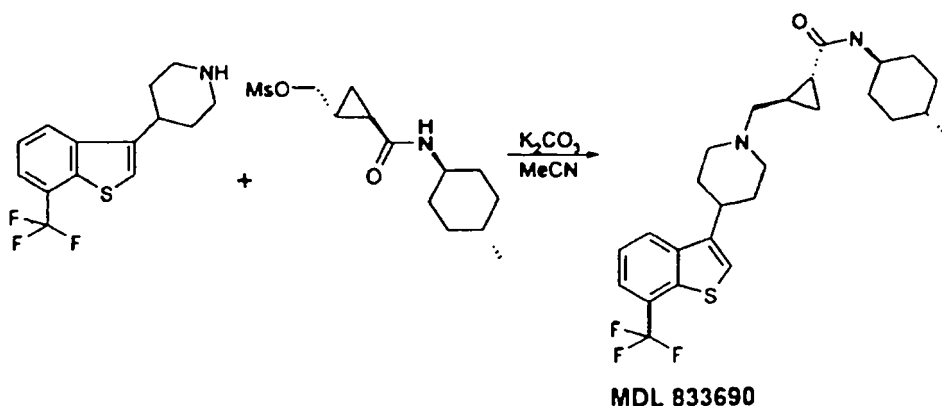


1-[4-(7-Trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-il]-etanona (MDL 832823). Una mezcla de ácido 3-(1-acetil-piperidin-4-il)-7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (4,13 g, 11,1 mmol), polvo de Cu (0,706 g, 11,1 mmol) y quinolina (20 ml) se calentó a 200°C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 10 min, no se observó desprendimiento de gas y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se lavó sucesivamente con HCl 1 N (2 x 100 ml), carbonato potásico acuoso al 5% (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color ámbar. El aceite se cromatografió sobre sílice, eluyendo con metanol al 10%/acetato de etilo para producir 2,69 g (74%) del producto deseado en forma de un sólido castaño.



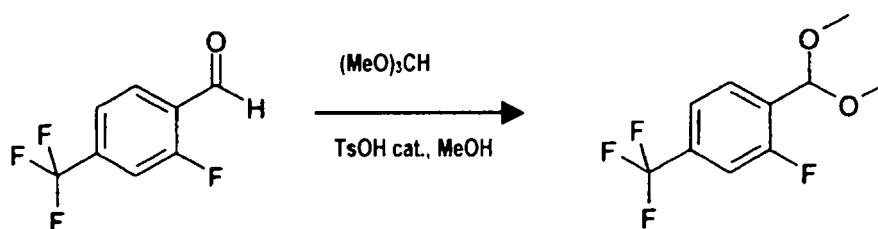
4-(7-Trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina. Una mezcla de 1-[4-(7-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-il]-etanona (2,95 g, 9,01 mmol), HCl concentrado (30 ml) y etanol se calentó a 80°C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se basificó con carbonato potásico acuoso al 20% (150 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre carbonato potásico, se filtraron y se concentraron para dar 2,42 g (94%) el producto deseado en forma de un sólido ceroso de color ámbar.

Ejemplo 45



(trans-4-Metil-ciclohexil)-amida del ácido 2R-[4-(7-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 833690). El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento análogo al descrito anteriormente.

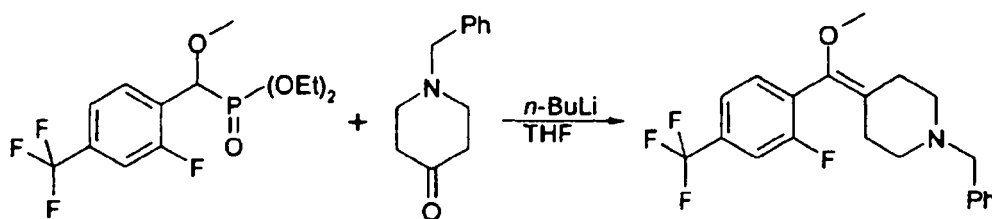
Ejemplo 46



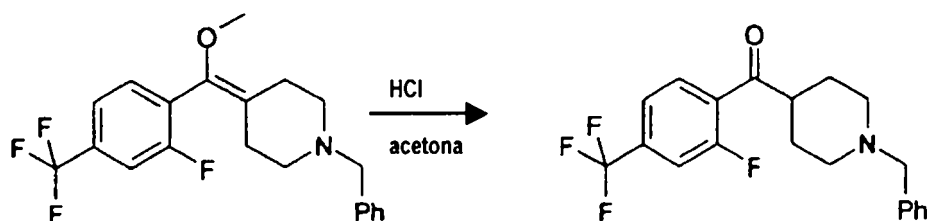
1-Dimetoximetil-2-fluoro-4-trifluorometil-benceno. Se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas una solución de 2-fluoro-4-trifluorometilbenzaldehído (10,0 g, 52,0 mmol), ortoformiato de trimetilo (55,0 g, 520 mmol) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (5% mol). La solución resultante se saturó con la adición de Na_2CO_3 sólido y se agitó durante 15 minutos. Después, la mezcla se filtró y la solución se evaporó. El residuo se diluyó con éter y se evaporó proporcionando 12,1 g (98%) del producto deseado como un aceite.



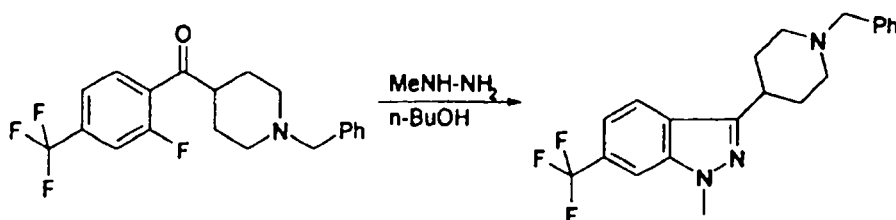
Éster dietílico del ácido [(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metoxi-metil]-fosfínico. A una solución de 1-dimetoximetil-2-fluoro-4-trifluorometil-benceno (5,0 g, 21,0 mmol) y $\text{P}(\text{OEt})_3$ (4,18 g, 25,2 mmol) en CH_2Cl_2 (42 ml) enfriada hasta -78°C se añadió tetracloruro de titanio (42 ml, 42 mmol, 1 M en DCM) en varias porciones. La solución resultante se agitó a -78°C durante 2 horas cuando la reacción se inactivó con la adición de agua (10 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera (25 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se separa por cromatografía en columna (1:1; EtOAc/MeOH) proporcionando 6,1 g (85%) del producto deseado.



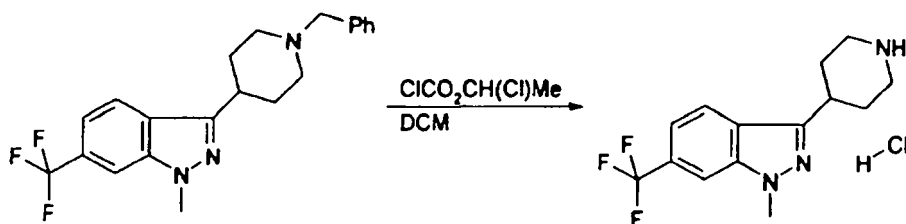
1-Bencil-4-[(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metoxi-metilen]-piperidina. A una solución de éster dietílico del ácido [(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metoxi-metil]-fosfínico (16,1 g, 46,5 mmol) en THF (200 ml) enfriada hasta -78°C se añadió n-butil litio (32,1 ml, 51,5 mmol) gota a gota. A la solución resultante se añadió una solución de 1-bencil-4-piperidona (9,71 g, 51,5 mmol) en THF (20 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a -78°C durante 3 h y luego se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (200 ml) y se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (elución con gradiente, heptano hasta EtOAc al 40% en heptano), obteniendo 9,9 g (56%) del producto deseado como un aceite.



(1-Bencil-piperidin-4-il)-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metanona. Se calentó a 60°C durante 2 horas una solución de 1-bencil-4-[(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metoxi-metilen]-piperidina (9,9 g, 26,1 mmol) en acetona (100 ml) y HCl conc. (10 ml) en un recipiente herméticamente sellado. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se basificó con la adición de NaOH 3 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron, produciendo 8,8 (92%) del producto deseado en forma de un aceite.

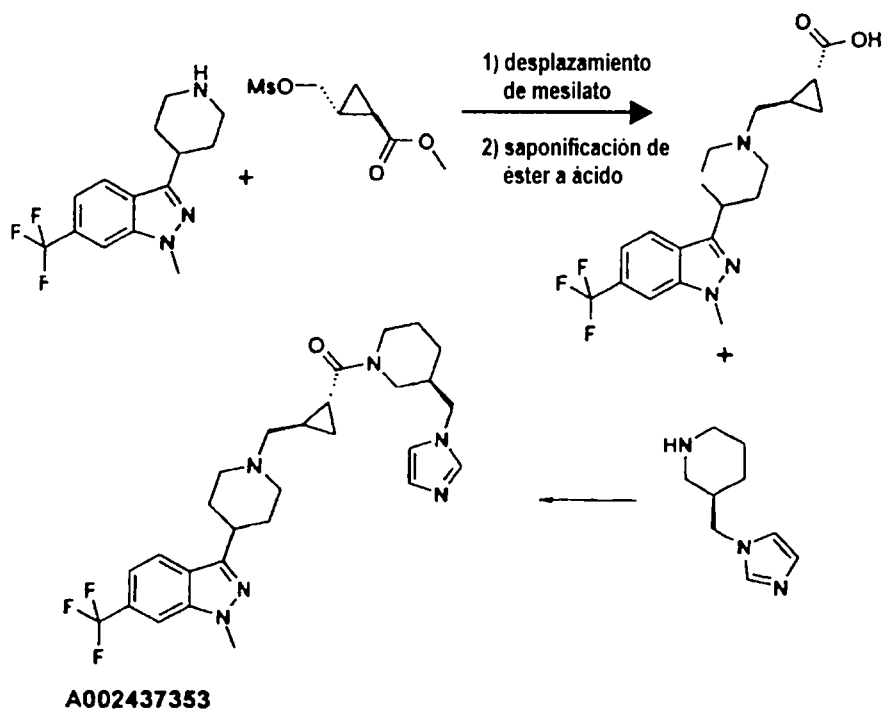


3-(1-Bencil-piperidin-4-il)-1-metil-6-trifluorometil-1H-indazol (MDL 833796). Se calentó a 120°C en un recipiente herméticamente cerrado durante 18 horas una solución de (1-bencil-piperidin-4-il)-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metanona (2,0 g, 5,46 mmol), metilhidrazina (327 mg, 7,10 mmol) y n-butanol (22 ml). La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se basificó con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto se cromatografió sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo 1:1/heptano para producir 1,68 g (82%) del producto deseado en forma de un aceite.



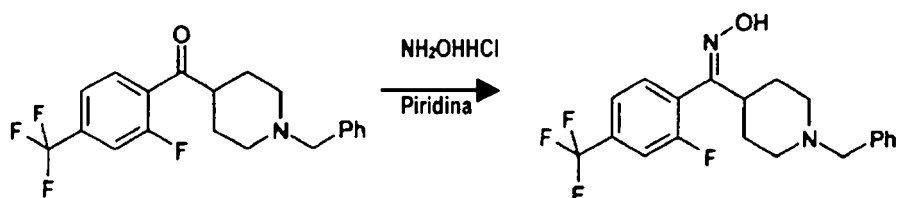
Hidrocloruro de 1-metil-3-piperidin-4-il-6-trifluorometil-1H-indazol (MDL 833799A). Al 3-(1-bencil-piperidin-4-il)-1-metil-6-trifluorometil-1H-indazol (1,41 g, 3,78 mmol) en DCM (20 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,49 ml, 4,50 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche cuando se eliminaron los volátiles a vacío. El residuo se suspendió en metanol (20 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó la solución. El residuo se suspendió en EtOAc y el producto sólido se recogió por filtración, produciendo 1,03 g (86%) de la sal HCl en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 47

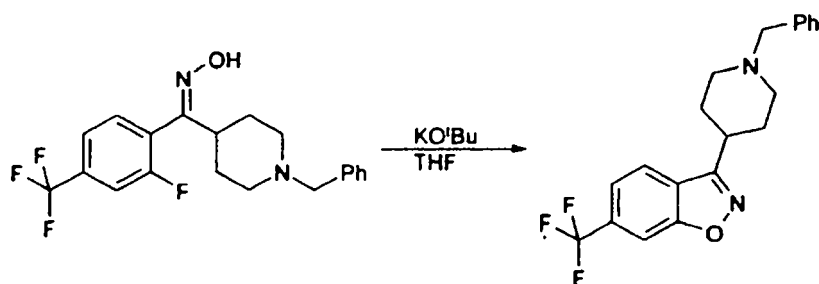


(3*S*-Imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-(2*R*-[4-(1-metil-6-trifluorometil-1*H*-indazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1*R*-ciclopropil]-metanona (A002437353). El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento análogo al descrito anteriormente. Se obtuvo 3*R*-imidazol-1-ilmetil-piperidina material de partida por el procedimiento descrito por Guzi, *et. al.* documento WO 0037458.

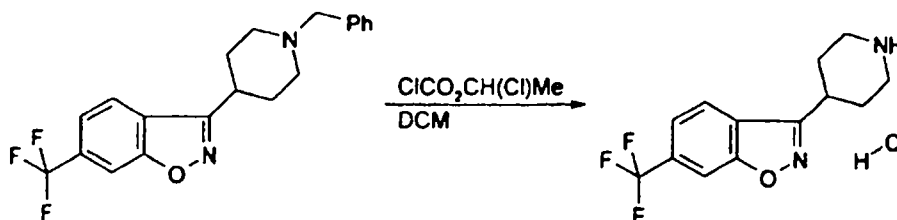
Ejemplo 48



Oxima de (1-bencil-piperidin-4-il)-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metanona. Se agitó a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de (1-bencil-piperidin-4-il)-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metanona (5,0 g, 13,66 mmol), hidrócloruro de hidroxilamina (1,1 g, 16,39 mmol) y piridina (50 ml), momento en que la mezcla se destiló para eliminar la piridina (35 ml). El residuo sólido se lavó con heptano y luego con éter. El sólido resultante se repartió entre una solución saturada de NaHCO_3 y EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El residuo sólido se lavó con heptano/EtOAc 3:1 y se secó a vacío obteniendo 2,1 g (40%) del producto deseado como un sólido blanco.

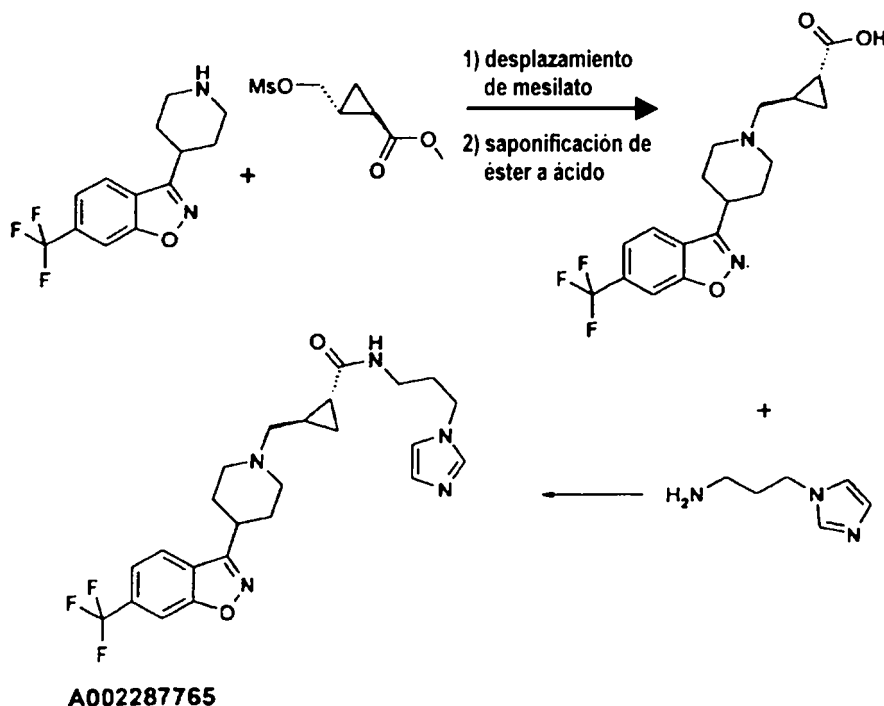


3-(1-Bencil-piperidin-4-il)-6-trifluorometil-benzo[b]isoxazol. A una mezcla a temperatura ambiente de oxima de (1-bencil-piperidin-4-il)-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metanona (2,1 g, 5,51 mmol) en THF (20 ml) en nitrógeno se añadió *tert*-butoxido potásico (5,78 ml de una solución en THF 1M, 5,78 mmol) en una porción. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, momento en el que la mezcla se repartió entre agua (60 ml) y acetato de etilo (60 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (60 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron dando 1,9 g (96%) como el producto deseado.



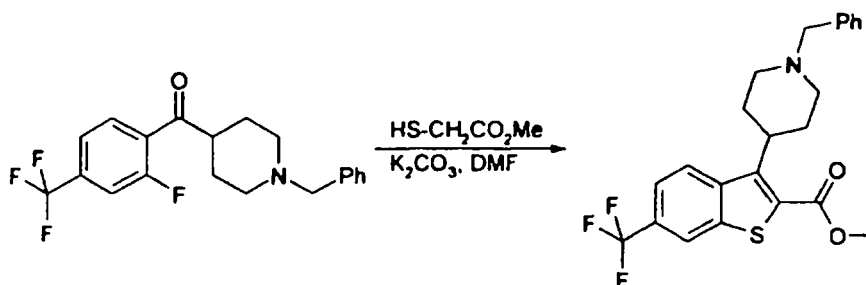
Hidrocloruro de 3-piperidin-4-il-6-trifluorometil-benzo[d]isoxazol. Al 3-(1-bencil-piperidin-4-il)-6-trifluorometil-benzo[b]isoxazol (1,9 g, 5,27 mmol) en DCM (26 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,69 ml, 6,33 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche cuando se eliminaron los volátiles a vacío. El residuo se suspendió en metanol (25 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó la solución. El residuo se suspendió en EtOAc y el producto sólido se recogió por filtración, produciendo 1,2 g (74%) de la sal HCl en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 49

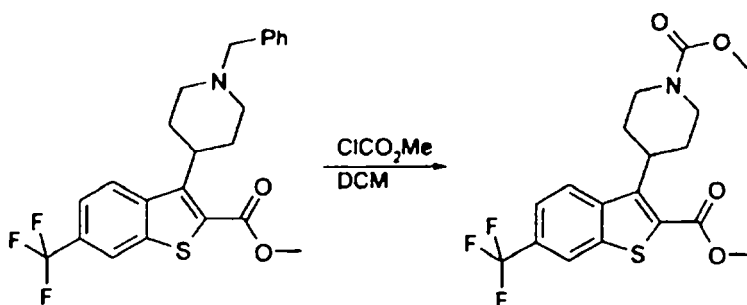


(3-Imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 2R-[4-(6-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (A002287765). El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento análogo al descrito anteriormente.

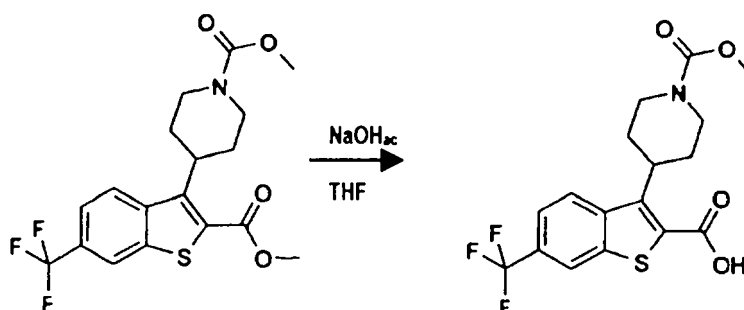
Ejemplo 50

*Éster metílico del ácido 3-(1-bencil-piperidin-4-il)-6-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (MDL 833803).*

A una solución a temperatura ambiente de (1-bencil-piperidin-4-il)-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metanona (7,5 g, 20,5 mmol), tioglicolato de metilo (2,0 ml, 22,5 mmol) y DMF (100 ml) se le añadió K_2CO_3 (5,65 g, 41,0 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (500 ml). La mezcla se lavó sucesivamente con agua (2 x 300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró para producir un aceite. El aceite se purificó por cromatografía (EtOAc al 30% en heptano), produciendo 5,91 g (67%) en forma de un sólido.

*Éster metílico del ácido 4-(2-metoxycarbonil-6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-carboxílico.*

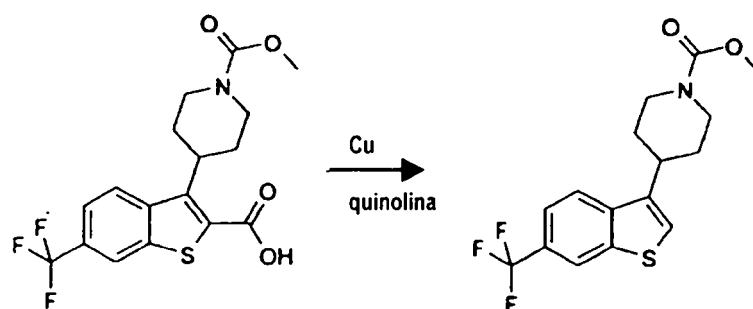
A una solución de éster metílico del ácido 3-(1-bencil-piperidin-4-il)-6-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (5,9 g, 13,6 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (1,26 ml, 16,3 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche, momento en el que los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se lavó con heptano para producir 4,2 g (77%) del producto deseado en forma de un sólido blanco.

*Éster metílico del ácido 4-(2-carboxi-6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-carboxílico.*

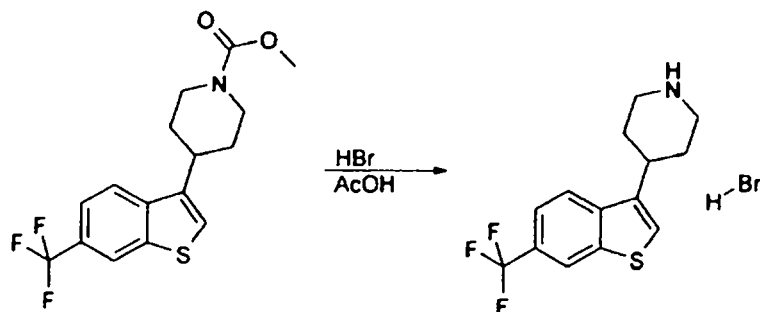
A una solución agitada de éster metílico del ácido 4-(2-metoxycarbonil-6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-carboxílico (1,1 g, 2,7 mmol) en THF (7,0 ml) se le añadió NaOH 1 N (2,97 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se lavó con éter (100 ml). La capa acuosa se acidificó mediante la adición de HCl 3 N y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas

ES 2 317 116 T3

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron, produciendo 960 mg (92%) del producto deseado en forma de un sólido blanco.

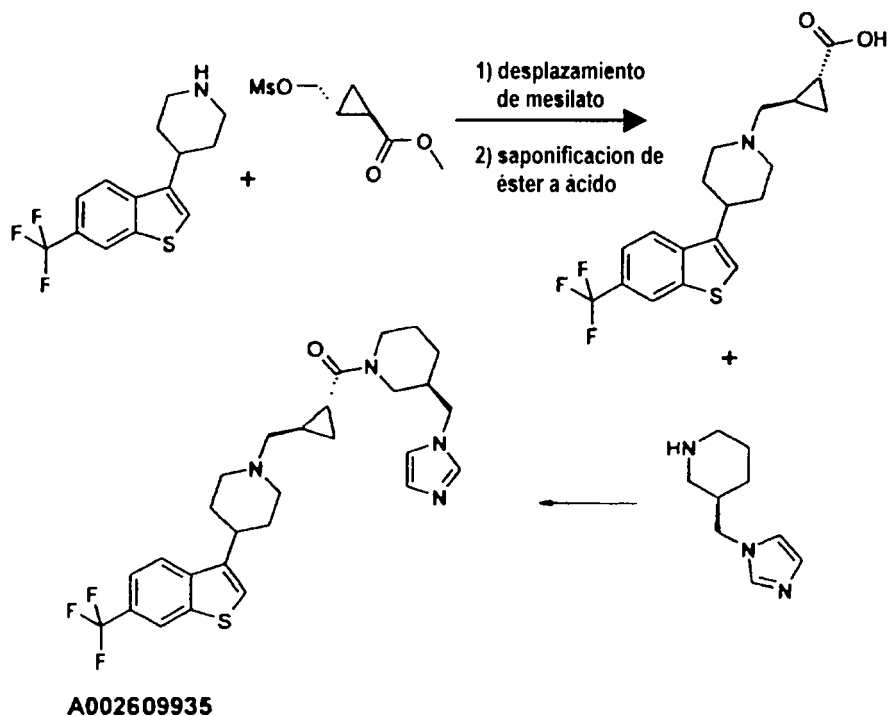


Éster metílico del ácido 4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-carboxílico. Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(2-carboxi-6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-carboxílico (4,3 g, 11,1 mmol) y cobre (705 mg, 11,1 mmol) en quinolina (28 ml) se calentó a 200°C durante 45 minutos. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con HCl al 5% (2 x 20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se separó por cromatografía (EtOAc al 30% en heptano), produciendo 3,14 g (82%) del producto deseado en forma de un sólido blanco.



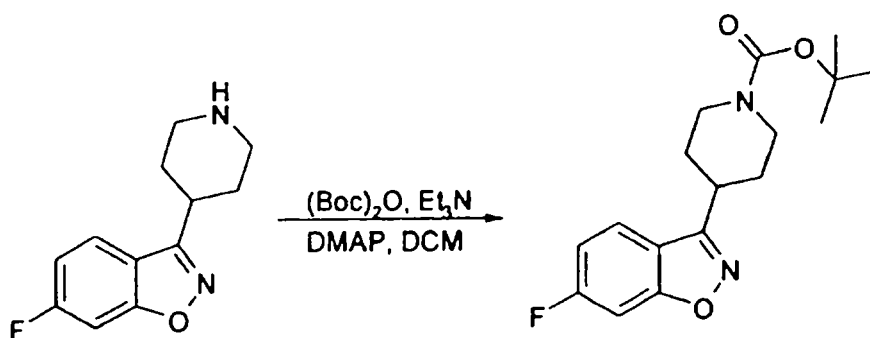
Hidrobromuro de 4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina. Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-carboxílico (3,1 g, 9,0 mmol) en HBr (45 ml, 30% en ácido acético) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, momento en el que los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se lavó con EtOAc y el producto se recogió por filtración, produciendo 3,09 g (94%) del producto deseado en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 51

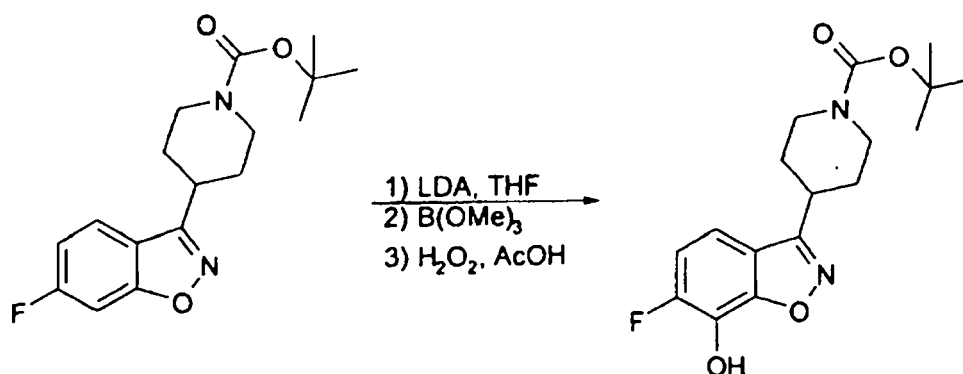


(3*S*-Imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-[2*R*-[4-(6-trifluorometil-benzo[*b*]tiofen-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1*R*-ciclopropil]-metanona (A002609935). El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento análogo al descrito anteriormente. Se obtuvo 3*R*-imidazol-1-ilmetil-piperidina material de partida por el procedimiento descrito por Guzi, *et. al.* documento WO 0037458.

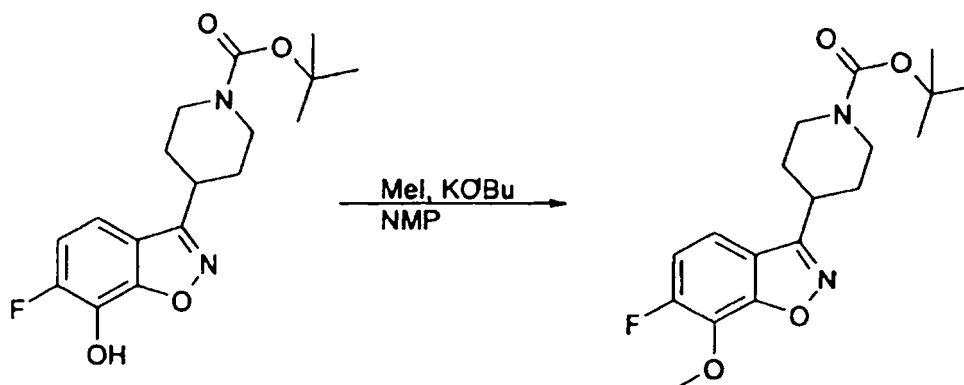
Ejemplo 52



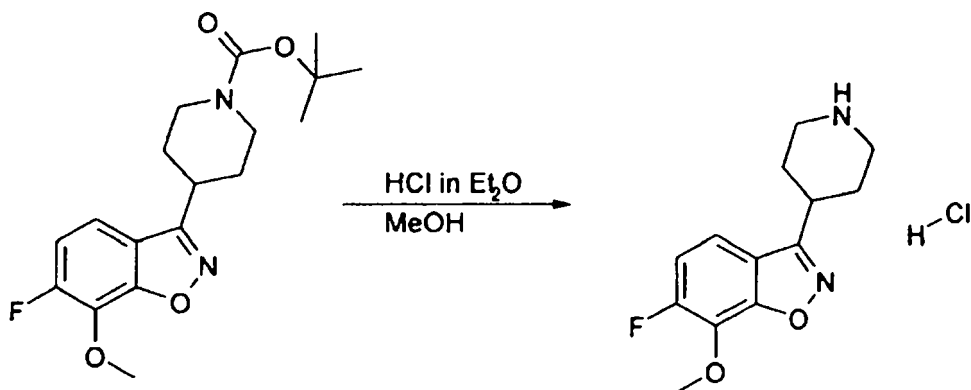
Éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-fluoro-benzo[*d*]isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (MDL 811778). A una suspensión agitada de 4-(6-fluoro-benzo[*d*]isoxazol-3-il)-piperidina (1,00 g, 454 mmol) en diclorometano seco (10,0 ml) se añadió trietilamina (0,95 ml, 6,82 mmol), 4-dimetilaminopiridina (55 mg, 0,454 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,98 g, 9,09 mmol). Se generó gas de forma espontánea durante varios minutos tras la adición de dicarbonato de di-*terc*-butilo. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en que se diluyó la solución con CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con agua (10 ml), HCl acuoso al 10% (10 ml), agua (10 ml), NaHCO₃ saturado (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se recrystalizó en éter dietílico proporcionando 1,31 g (90%) como un sólido blanco cristalino, p.f. 117-188°C. Cálculo analítico correspondiente a C₁₇H₂₁N₂FO₃: 63,74%C, 6,61%H, 8,74%N. Encontrado: 63,66%C, 6,64%H, 8,73%N.



Éster terc-butílico del ácido 4-(6-fluoro-7-hidroxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (MDL 811820).
 A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (1,00 g, 3,13 mmol) en tetrahidrofurano seco (31,3 ml) enfriada hasta -78°C se añadió diisopropilamida de litio (1,72 ml, 3,35 mmol). La solución resultante se agitó a -78°C durante 2 horas cuando se añadió trimetilborato (0,44 ml, 3,84 mmol). La solución resultante se agitó a -78°C durante 1 hora y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 horas, momento en que se añadieron peróxido de hidrógeno (2,00 ml) y ácido acético (1,00 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, momento en que la mezcla se inactivó con NH₄Cl_{ac} saturado (20 ml) y HCl acuoso al 10% (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se separó por cromatografía en columna (1:1; Et₂O/éter de petróleo) proporcionando 0,619 g (59%) del fenol como un sólido blanco cristalino, p.f. 169-170°C. Cálculo analítico correspondiente a C₁₇H₂₁N₂FO₄; 60,70%C, 6,29%H, 8,33%N. Encontrado: 60,72%C, 6,15%H, 8,22%N.

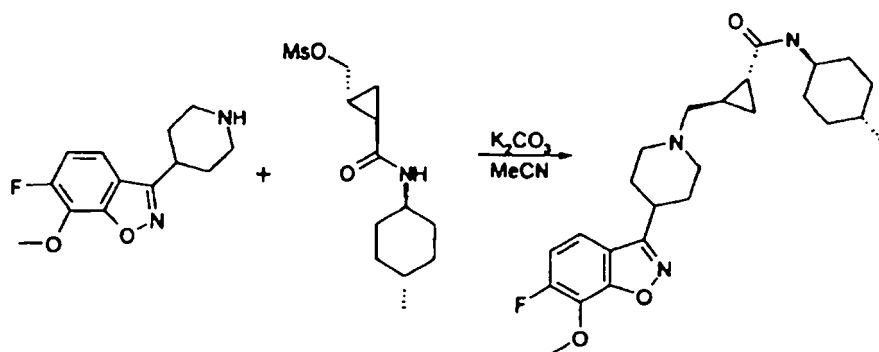


Éster terc-butílico del ácido 4-(6-fluoro-7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (MDL 811841).
 A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-fluoro-7-hidroxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (1,28 g, 3,80 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (33 ml) se añadió *terc*-butóxido potásico (2,09 g, 17,12 mmol). A la solución rojo intenso resultante se añadió yodometano (1,20 ml, 19,02 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas cuando la reacción se inactivó con agua (55 ml) y se acidificó con HCl_{ac}. La mezcla resultante se extrajo con Et₂O (4 x 110 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, salmuera (110 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se separó por cromatografía en columna (1:1; Et₂O/éter de pet) proporcionando 1,2 g del éter metílico. El producto sólido blanco se purificó adicionalmente por recrystalización en 1:1; Et₂O/éter de petróleo proporcionando 963 mg (72%) de un sólido blanco cristalino, p.f. 94-96°C. Cálculo analítico correspondiente a C₁₈H₂₃N₂FO₄; 61,70%C, 6,62%H, 7,99%N. Encontrado: 61,75%C, 6,73%H, 7,94%N.



Hidrocloruro de 6-fluoro-7-metoxi-3-piperidin-4-il-benzo[d]isoxazol (MDL 811998). A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-fluoro-7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (4,00 g, 11,43 mmol) en éter dietílico del ácido clorhídrico seco (100 ml) se añadió metanol (7,62 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos cuando se formó un precipitado sólido. La suspensión resultante se filtró y el sólido blanco se lavó concienzudamente con éter proporcionando 1,76 g del producto deseado como un sólido blanco. Las aguas madres precipitaron proporcionando otros 0,94 g más de producto dando un total de 2,70 g (83%) del producto deseado como un sólido blanco puro, p.f. 246-248°C.

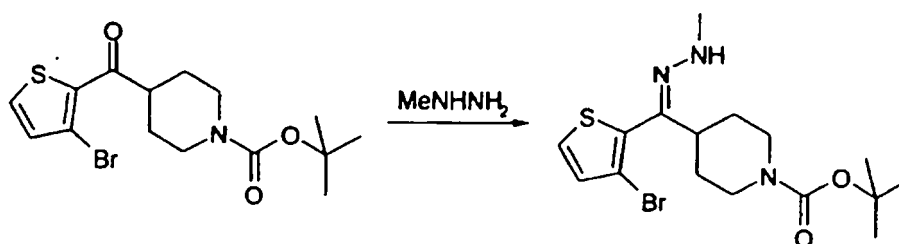
Ejemplo 53



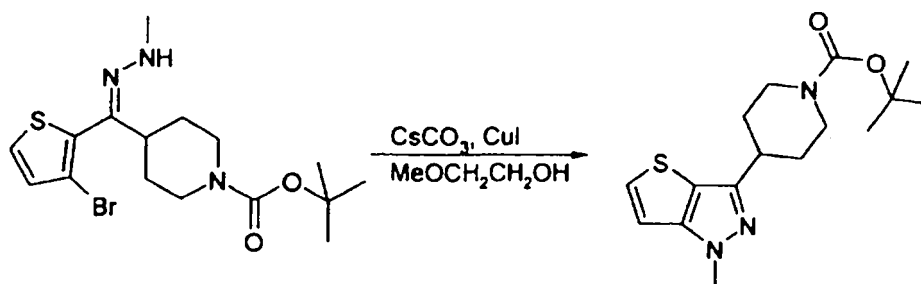
MDL 831361

(trans-4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 2R-[4-(6-fluoro-7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 831361). El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento análogo al descrito anteriormente.

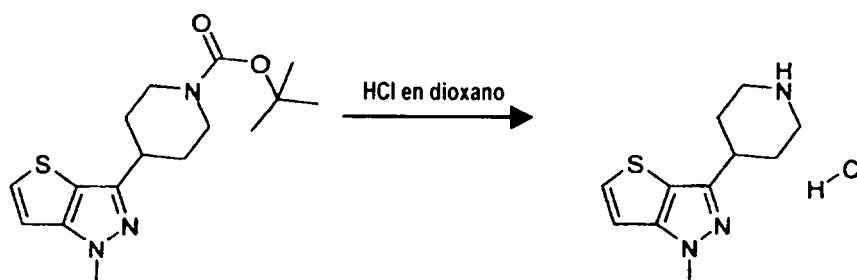
Ejemplo 54



éster terc-butílico del ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)-(metil-hidrazono)-metil]-piperidin-1-carboxílico. Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-(tiofeno-2-carbonil)-piperidin-1-carboxílico (1,96 g, 5,2 mmol) en metilhidrazina (2 ml) se calentó a 75°C durante una noche. Después, el exceso de metilhidrazina se retiró con una bomba de vacío. El residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con 0-8% de MeOH en DCM), produciendo 0,95 g (45%) del producto deseado.

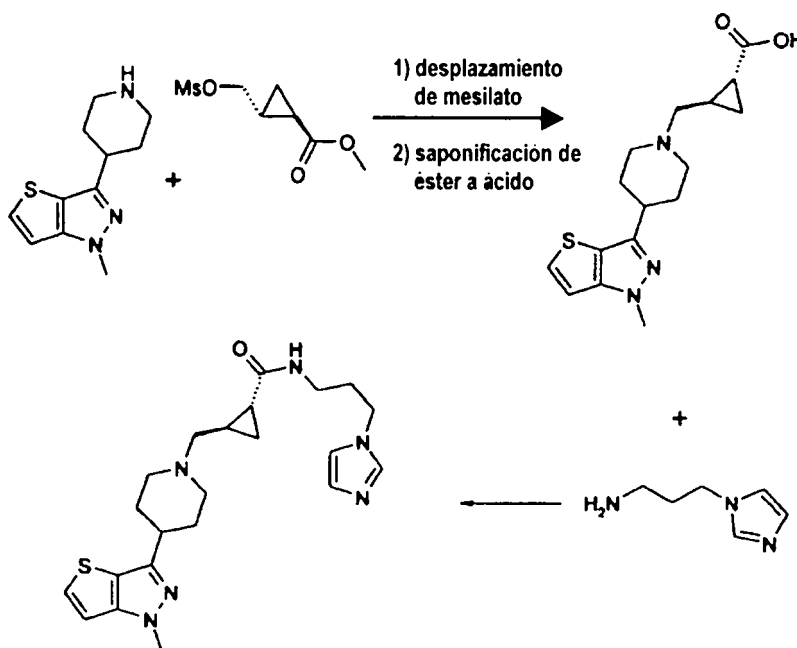


Éster *terc*-bútílico del ácido 4-(1-metil-1H-tieno[3,2-*c*]pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico. Se mezcló éster *terc*-bútílico del ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)-(metil-hidrazono)-metil]-piperidin-1-carboxílico (700 mg, 1,74 mmol) con CuI (20 mg) y CsCO₃ (650 mg, 1,15 equiv.) en metoxietanol (10 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 2 h y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se destiló sobre el evaporador rotatorio. El residuo se extrajo en EtOAc, después se lavó con salmuera y se concentró para dar un aceite. Este aceite se purificó por cromatografía (eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM), produciendo 520 mg (68%) del producto deseado.



Hidrocloruro de 1-metil-3-piperidin-4-il-1H-tieno[3,2-*c*]pirazol (A002436287A). Se agitó éster *terc*-bútílico del ácido 4-(1-metil-1H-tieno[3,2-*c*]pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (520 mg, 1,6 mmol) a temperatura ambiente en una solución de HCl (5 ml, HCl 4 N en dioxano) durante 4 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trituró con éter (dos veces) para producir 304 mg de sólidos blanquecinos (74%) en forma de la sal hidrocloruro deseada.

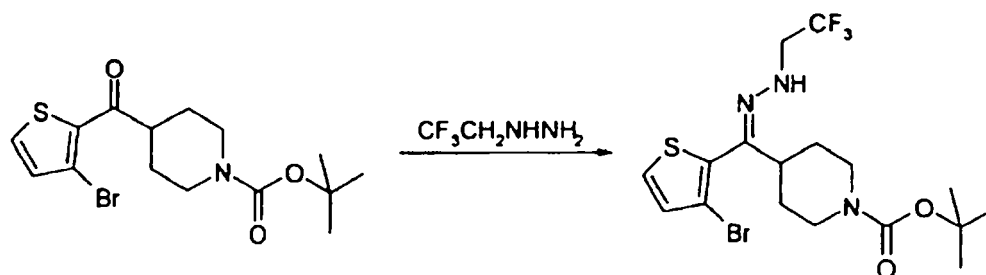
Ejemplo 55



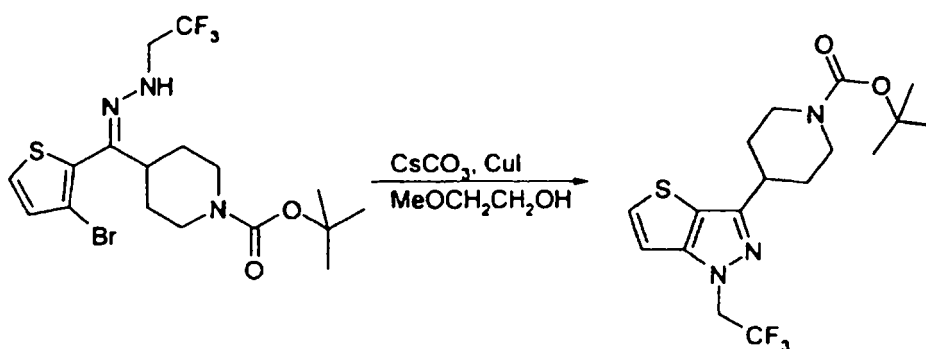
A002436291

(3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 2R-[4-(1-Metil-1H-tieno[3,2-*c*]pirazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (A002436291). El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento análogo al descrito anteriormente.

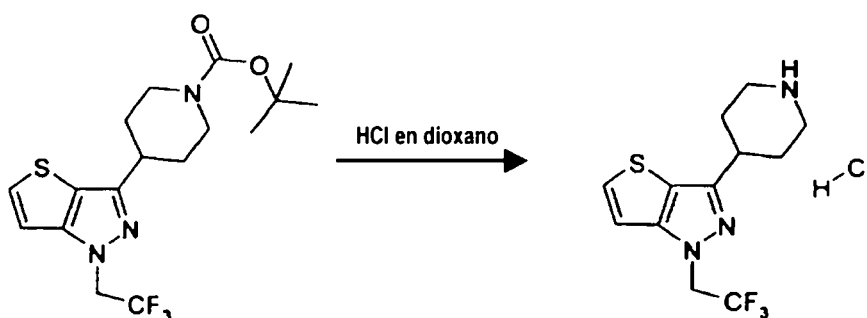
Ejemplo 56



Éster *terc*-butílico del ácido 4-((3-bromo-tiofen-2-il)-[(2,2,2-trifluoro-etil)-hidrazono]-metil)-piperidin-1-carboxílico. A una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-(tiofeno-2-carbonil)-piperidin-1-carboxílico (2,34 g, 6,24 mmol) en *n*-butanol (20 ml) se le añadió trifluoroetilhidrazina (2,43 g, 12,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110°C durante una noche. Después, los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM), produciendo 2,41 g (92%) del producto deseado.

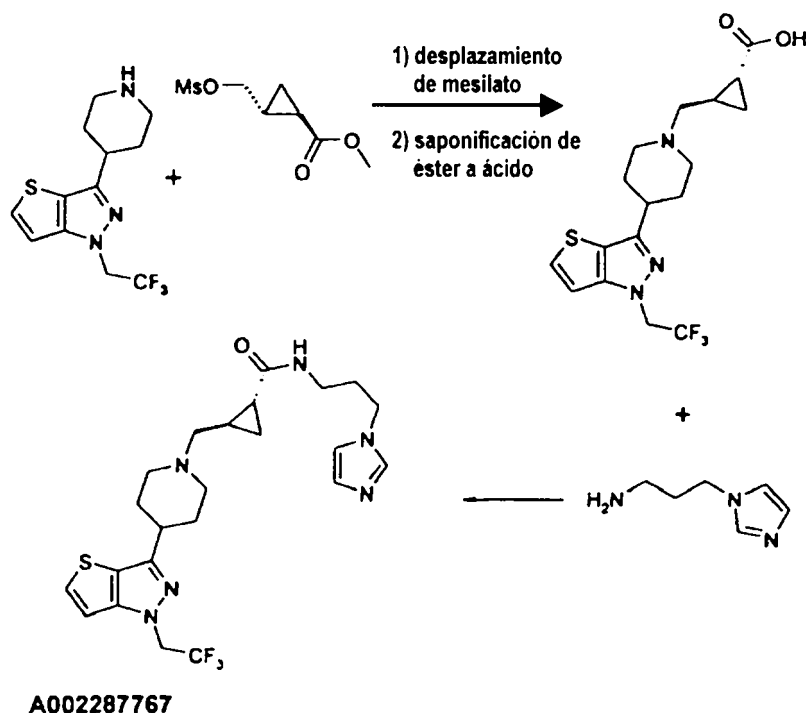


Éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-tieno[3,2-*c*]pirazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico. Se mezcló éster *terc*-butílico del ácido 4-((3-bromo-tiofen-2-il)-[(2,2,2-trifluoro-etil)-hidrazono]-metil)-piperidin-1-carboxílico (2,34 g, 4,98 mmol) con CuI (50 mg) y CsCO₃ (1,9 g, 1,2 equiv.) en metoxietanol (25 ml). La mezcla se calentó a 75°C durante 1 hora. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM), produciendo 2,03 g (>95%) del producto deseado.



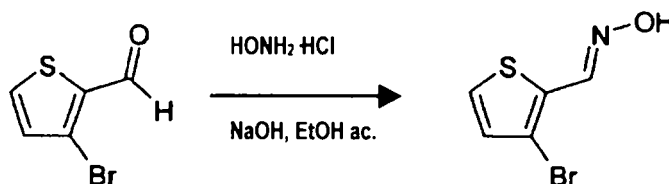
Hidrocloruro de 3-piperidin-4-il-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-tieno[3,2-*c*]pirazol (833906). Se agitó éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-tieno[3,2-*c*]pirazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico (1,9 g, 4,87 mmol) a temperatura ambiente en una solución de HCl (6 ml, HCl 4 N en dioxano) durante 4 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trituró con éter (dos veces) para producir 2,1 g de sólidos blanquecinos (74%) en forma de la sal hidrocloruro deseada.

Ejemplo 57

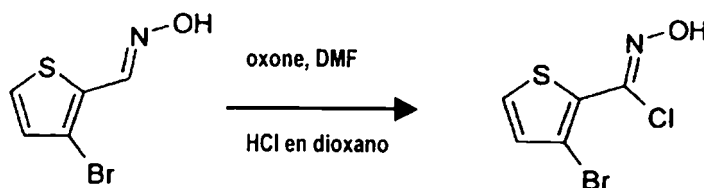


(3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 2R-{4-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (A002287767). El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento análogo al descrito anteriormente.

Ejemplo 58



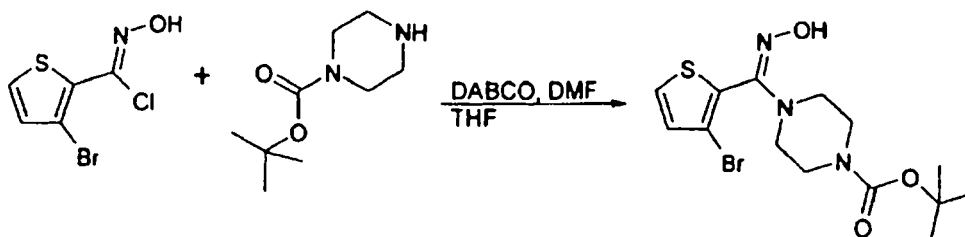
3-Bromo-tiofeno-2-carbaldehído oxima. Se añadió en una porción 3-bromotiofeno-2-carbaldehído (28,7 g, 0,15 mol) en etanol (50 ml) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (13,8 g, 0,2 mol), hidróxido sódico (8 g, 0,2 mol) en agua (30 ml) y etanol (100 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y se mantuvo a 0°C durante una noche, momento en el que se formó un precipitado. La mezcla se diluyó con agua fría (600 ml) y el sólido se recogió por filtración, produciendo 20,5 g, (67%). La solución acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, produciendo 6,9 g más de producto en forma de un sólido amarillo claro. El rendimiento total fue de 27,4 g (89%).



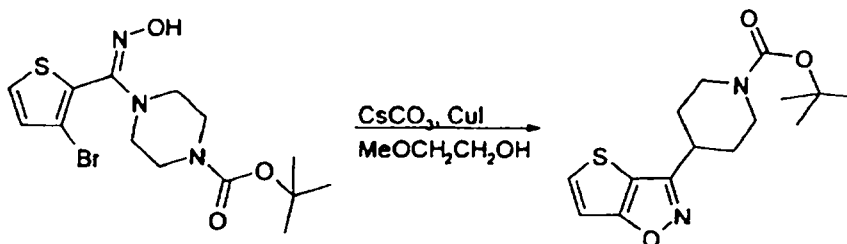
3-Bromo-tiofeno-2-(cloro-carbaldehído)oxima. En la solución de 3-bromotiofeno-2-carbaldehído oxima (10,8 g, 52,4 mmol) y cloruro de hidrógeno (14,5 ml, 4 M en dioxano) en DMF (100 ml) se cargó en una porción *oxone* (16,9 g, 1,05 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en

ES 2 317 116 T3

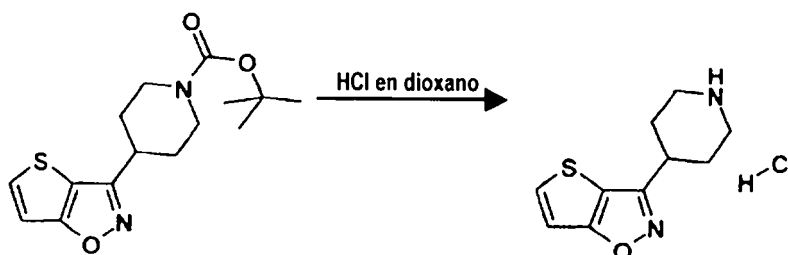
el que la solución se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad para dar un sólido amarillo (12,68 g, rendimiento cuantitativo en peso) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.



*Éster *tert*-butílico del ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)-hidroxiimino-metil]-piperazina-1-carboxílico.* Una solución de 3-bromo-tiofeno-2-(cloro-carbaldehído) oxima (16,4 g, 68 mmol) en THF (70 ml) se añadió gota a gota a una solución de N-(*t*-butoxicarbonil)piperazina (14 g, 1,1 equiv.) y DABCO (9,5 g, 1,25 equiv.) en DMF (100 ml) a 0°C durante 25 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 3,5 horas, momento en el que la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto bruto (30,5 g) se purificó por cromatografía (eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM), produciendo 24,6 g (85%) del producto deseado.

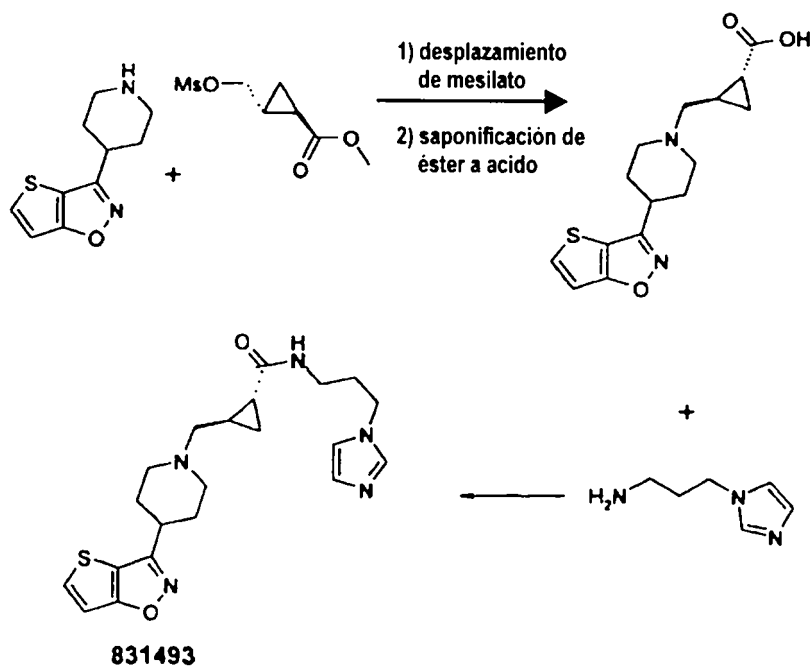


*Éster *tert*-butílico del ácido 4-tieno[2,3-*d*]isoxazol-3-il-piperazina-1-carboxílico.* Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)-hidroxiimino-metil]-piperazina-1-carboxílico (10,3 g, 26,4 mmol), carbonato de cesio (10,7 g, 32,7 mmol) y yoduro de cobre (500 mg) en metoxietanol (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La solución acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas (cantidad total 600 ml) se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (120 g de gel de sílice, eluyendo con Metanol al 0-8% en diclorometano), produciendo 5,1 g (62%) del producto deseado en forma de un aceite claro.



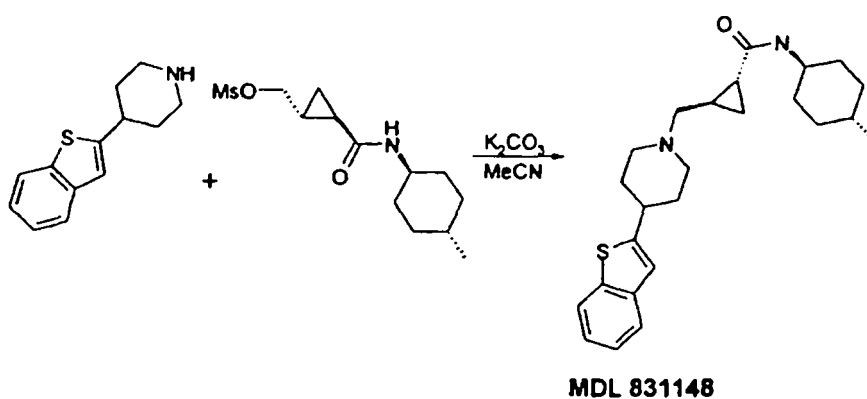
*3-Piperazin-1-il-tieno[2,3-*d*]isoxazol.* Se agitó éster *tert*-butílico del ácido 4-tieno[2,3-*d*]isoxazol-3-il-piperazina-1-carboxílico (5,0 g, 16,2 mmol) a temperatura ambiente en una solución de HCl (25 ml, HCl 4 N en dioxano) durante 4 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trituró con éter (dos veces) para producir 3,3 g de sólidos blanquecinos (84%) en forma de la sal hidrocloreuro deseada.

Ejemplo 59



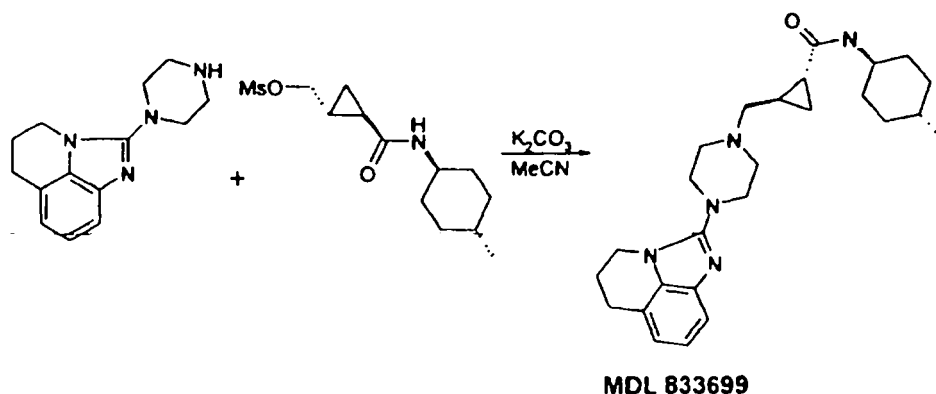
(3-Imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 2R-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperazin-1-ilmetil)-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 831493). El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento análogo al descrito anteriormente.

Ejemplo 60



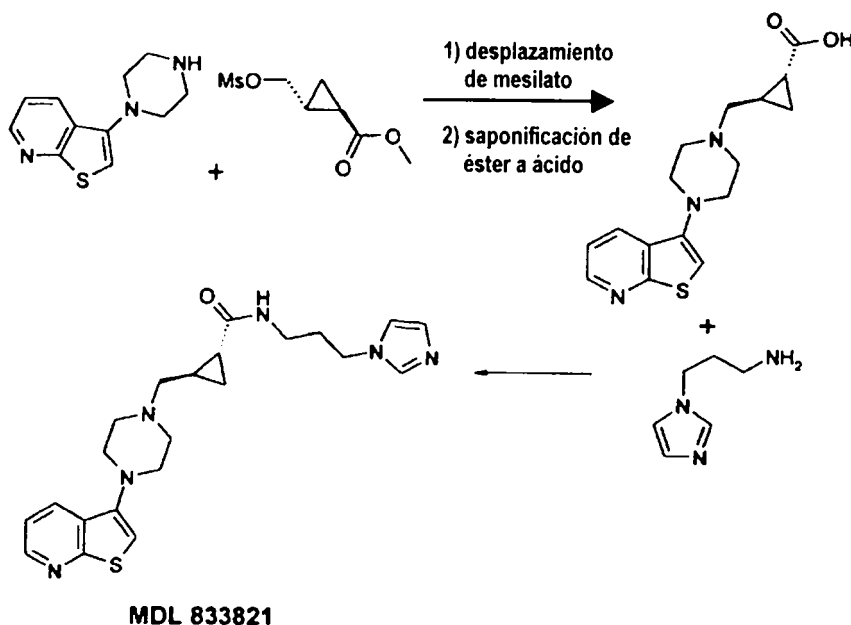
(trans-4-Metil-ciclohexil)-amida del ácido 2R-(4-benzo[b]tiofen-2-il-piperidin-1-ilmetil)-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 831148). El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento análogo al descrito anteriormente. Se obtuvo 4-benzo[b]tiofen-2-il-piperidina por el procedimiento descrito por Bernasconi, documento DE 2456246.

Ejemplo 61



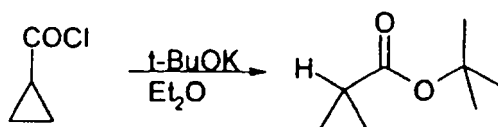
(*trans*-4-Metil-ciclohexil)-amida del ácido 2R-[4-(5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2-il)-piperazin-1-il-metil]-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 833699). El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento análogo al descrito anteriormente. Se obtuvo 2-piperazin-1-il-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-j]quinolina por el procedimiento descrito por Glamkowski y Freed, documento EP 95-113849.

Ejemplo 62



(3-Imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 2R-(4-tieno[2,3-b]piridin-3-il)-piperazin-1-il-metil-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 833821). El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento análogo al descrito anteriormente. Se obtuvo 3-piperazin-1-il-tieno[2,3-b]piridina por el procedimiento descrito por Hrib y Jurcak, documento US 92-942232.

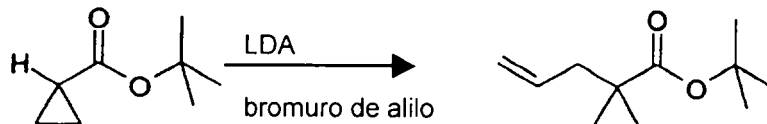
Ejemplo 63



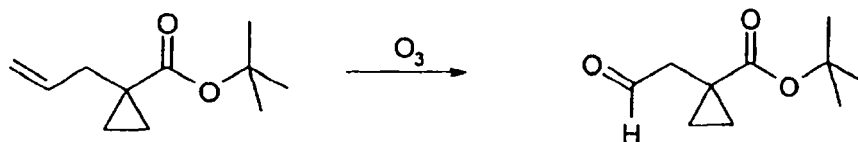
Éster *terc*-butílico del ácido ciclopropanocarboxílico. A una suspensión agitada de 12,0 g (107,1 mmol) de *t*-butóxido potásico en 200 ml de éter a 0°C en nitrógeno se añadieron 13,4 g (128,6 mmol) de cloruro del ácido

ES 2 317 116 T3

ciclopropanocarboxílico durante 5 minutos. Después de 30 minutos a 0°C se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante otros 30 minutos más. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó y se concentró cuidadosamente dando 15,0 g (99%) de un aceite amarillo como producto éster deseado.

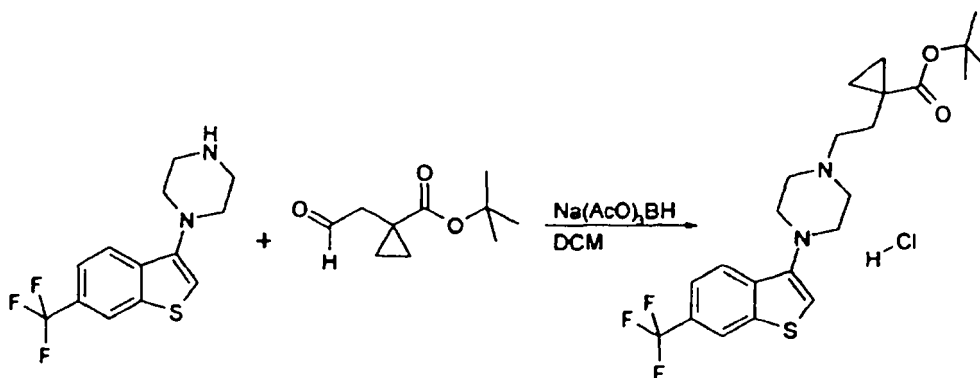


Éster terc-butílico del ácido 1-alil-ciclopropanocarboxílico. Se generó diisopropilamida de litio a partir de 7,5 g (58,1 mmol) de diisopropilamina y 23,2 ml de n-butil litio 2,5 M en 200 ml de THF a 0°C en nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos a 0°C se llevó la solución hasta -78°C donde se añadieron gota a gota durante 5 minutos 7,5 g (52,8 mmol) de éster terc-butílico del ácido ciclopropanocarboxílico y 30 ml de THF. Después de 4h se añadieron a la solución dorada transparente gota a gota durante 10 minutos 12,8 g (106 mmol) de bromuro de alilo en 30 ml de THF. La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 19 horas la reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro amónico, se extrajo con éter, se secó y se concentró dando un aceite que se purificó por destilación de Kugelrohr (~ 20 mm Hg; horno a 60-75°C) dando 5,4 g (56%) del producto deseado como un aceite incoloro transparente.



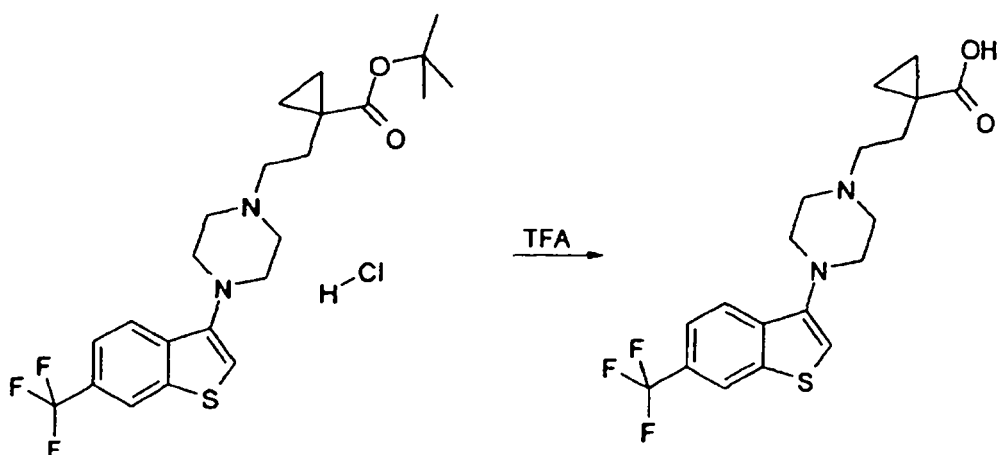
Éster terc-butílico del ácido 1-(2-oxo-etil)-ciclopropanocarboxílico. Se llevó hasta -78°C una solución de 5,7 g (31,3 mmol) de éster terc-butílico del ácido 1-alil-ciclopropanocarboxílico en 50 ml de metanol y 50 ml de diclorometano en nitrógeno, momento en el que se burbujeó ozono durante 1 hora. Se burbujeó nitrógeno en la misma hasta que se disipó el color azul habitual. Se añadieron tres gotas de piridina por 2 ml de sulfuro de dimetilo y se retiró el baño de enfriamiento. Después de 2 horas la reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro amónico, se extrajo con clorometano, se secó y se concentró dando un rendimiento cuantitativo del aldehído deseado como un aceite.

Ejemplo 64

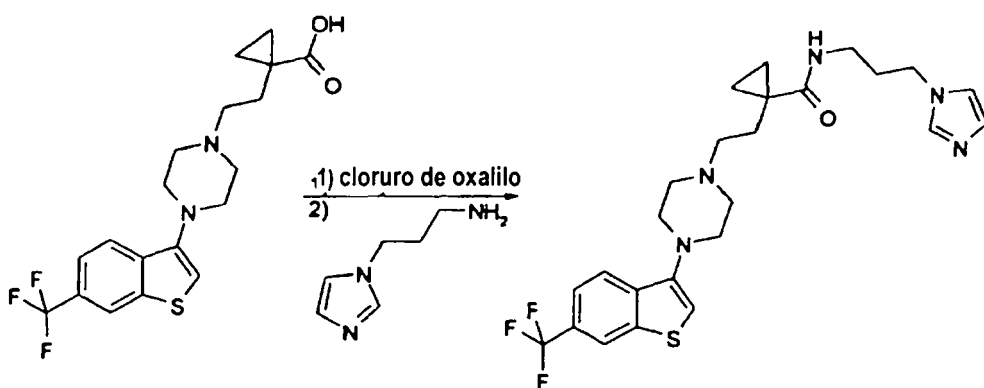


Éster terc-butílico del ácido 1-[2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclopropanocarboxílico. A una solución de 4,2 g (14,7 mmol) de 1-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina en 100 ml de diclorometano en nitrógeno se añadieron 3,5 g (19,1 mmol) de éster terc-butílico del ácido 1-(2-oxo-etil)-ciclopropanocarboxílico. Después de agitar 10 minutos a temperatura ambiente se añadieron en varias porciones 6,5 g (30,7 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico. Después de 30 minutos se añadieron 100 ml de hidróxido sódico acuoso 0,5 N y la reacción se agitó durante 15 minutos. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró dando una pasta. Esta

se suspendió en cloruro de hidrógeno metanólico. La sal así obtenida se recrystalizó en acetato de etilo/metanol dando 6,6 g (13,4 mmol) del producto deseado como un polvo blanco, p.f. = 187-9°C.

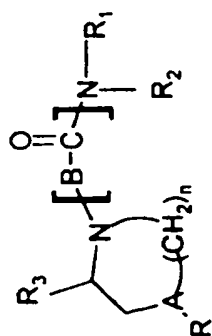


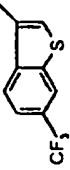
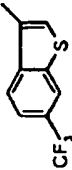
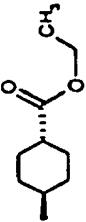
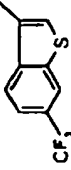
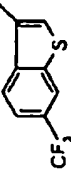
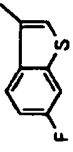
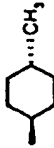
Ácido 1-{2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclopropanocarboxílico. Se agitó éster *terc*-butílico del ácido 1-{2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclopropanocarboxílico, 0,7 g (1,54 mmol), en 10 ml de ácido trifluoracético. Después de 2 horas la mezcla de reacción se concentró hasta un aceite. Ésta se suspendió en cloruro de hidrógeno metanólico. La sal así obtenida se recrystalizó en acetato de etilo/metanol dando 0,4 g (60%) de polvo blanco como ácido carboxílico deseado, p.f. = 255-7°C.

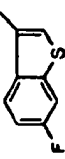
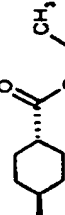
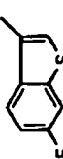
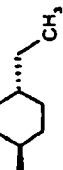
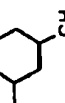
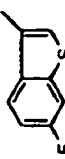
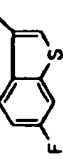
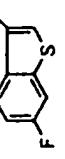
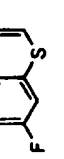
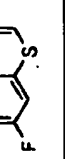
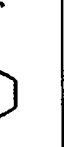
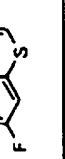
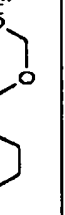


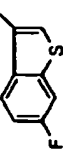
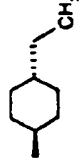
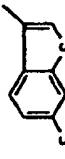
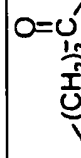
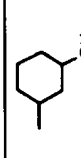
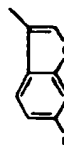
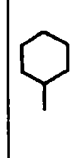
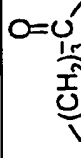
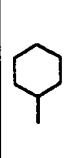
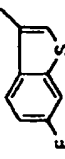
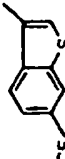
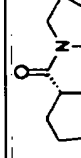
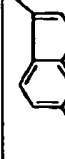
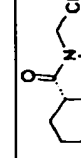
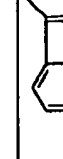
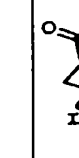
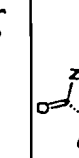
(3-Imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 1-{2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclopropanocarboxílico (MDL 832231). Se trató una suspensión de 0,17 g (0,39 mmol) de ácido 1-{2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclopropanocarboxílico en 10 ml de diclorometano en nitrógeno con 1 ml de cloruro de oxalilo seguido por 3 gotas de DMF. Después de 2 horas la reacción se concentró hasta una suspensión, se diluyó con 10 ml de DMF y se trató con 0,10 g (0,78 mmol) de 1-(3-aminopropil)imidazol seguido por 0,12 g (1,2 mmol) de trietilamina. Después de 12 horas la reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró dando un aceite. La purificación cromatográfica dio 0,075 g (38%) del producto final deseado como un aceite.

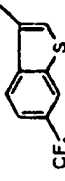
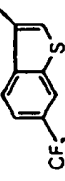
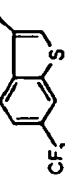
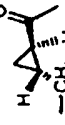
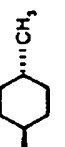
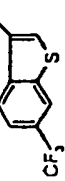
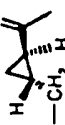
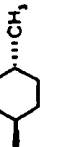
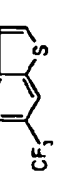
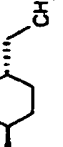
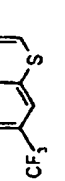
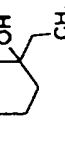
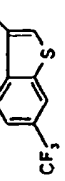
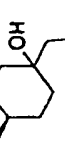
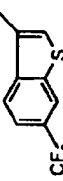
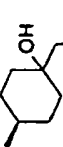
Tabla 2

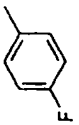
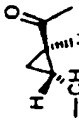
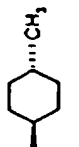
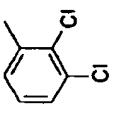
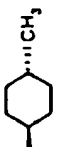
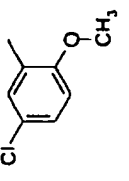
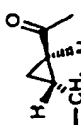
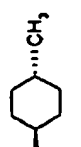
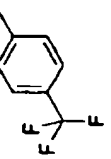
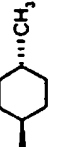
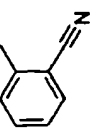
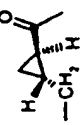
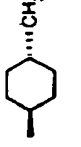
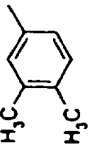
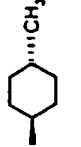
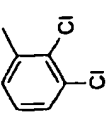
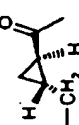


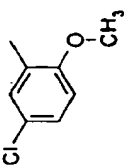
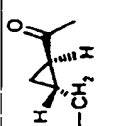
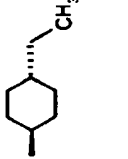
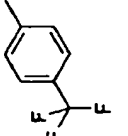
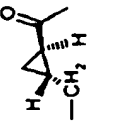
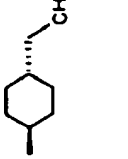
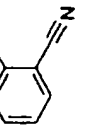
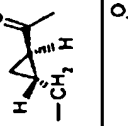
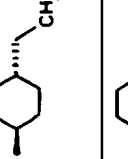
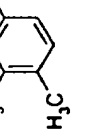
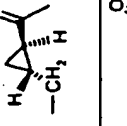
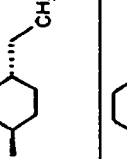
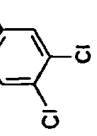
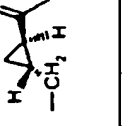
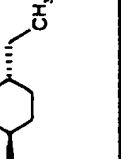
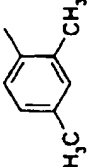
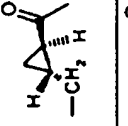
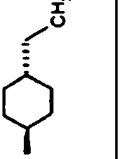
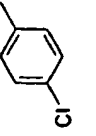
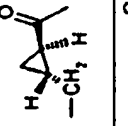
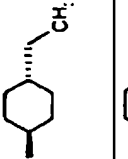
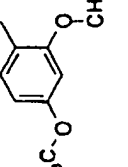
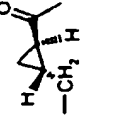
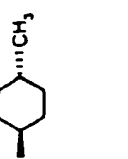
Nº * = Ejemplo comparativo	R	n	$\left[\text{B}-\text{C} \right]$	R1	A	R2	R3	Ki de D3
827055 (racémico) *		2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-$	H	N		CH_2Ph	792
827071 (racémico) *		2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-$	H	N		$(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$	454
827074 (racémico)		2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-$	CH_3	N		$(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$	267
827079 (racémico) *		2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-$	CH_3	N		$(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	126
827085 (racémico) *		2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-$	H	N		CH_2Ph	126

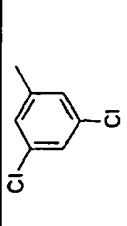
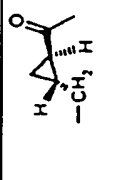
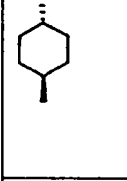
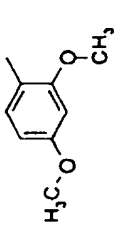
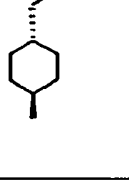
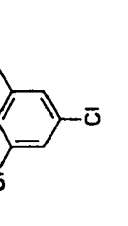
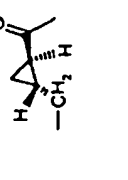
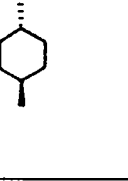
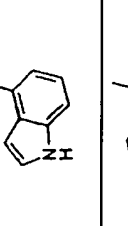
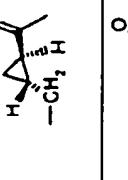
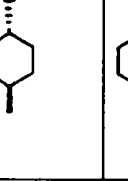
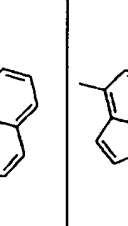
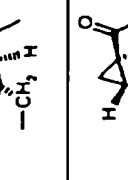
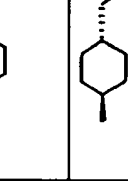
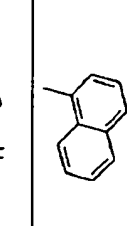
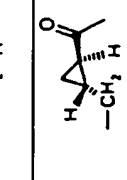
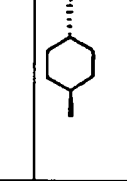
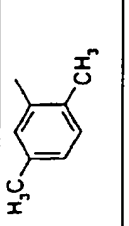
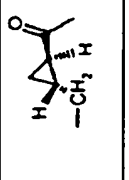
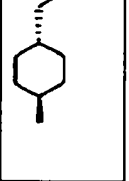
827086 (racémico) *		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		CH ₂ Ph	334
827087 (racémico) *		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		CH ₂ Ph	178
827088 (racémico) *		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		CH ₂ Ph	284
827089 (racémico) *		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	CH ₃	N		CH ₂ Ph	307
827090 (racémico) *		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	CH ₃ CH ₂	N		CH ₂ Ph	346
827101 (racémico) *		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		CH ₂ Ph	148
827102 (racémico) *		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		CH ₂ Ph	218
827105 (racémico) *		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		(CH ₂) ₃ Ph	117
827106 (racémico) *		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		(CH ₂) ₃ Ph	317

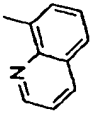
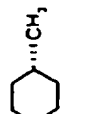
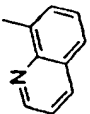
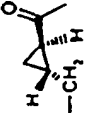
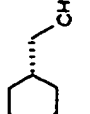
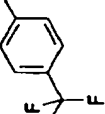
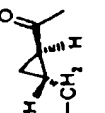
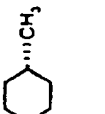
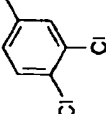
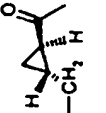
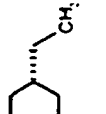
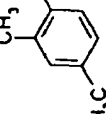
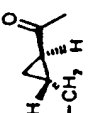
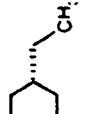
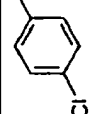
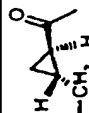
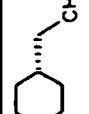
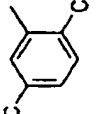
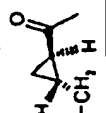
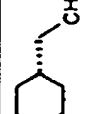
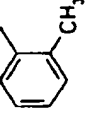
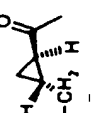
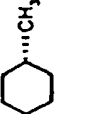
827107 (racémico) *		2		H	N		(CH ₂) ₃ Ph	489
827108 (racémico) *		2		H	N		(CH ₂) ₃ Ph	302
827109 (racémico) *		2		CH ₃	N		(CH ₂) ₃ Ph	78,6
827110 (racémico) *		2		CH ₃ CH ₂	N		(CH ₂) ₃ Ph	208
827111 (racémico) *		2		HO(CH ₂) ₂	N		(CH ₂) ₃ Ph	143
817047 (racémico)		2		H	N		H	2,86
817048 (racémico)		2		H	N		H	2,85
817049 (racémico)		2		H	N		H	7,02

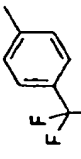
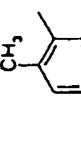
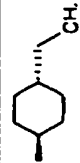
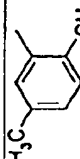
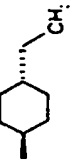
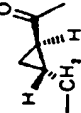
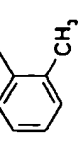
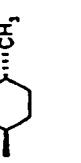
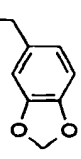
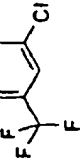
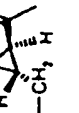
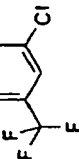
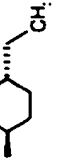
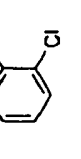
817050 (-)-R,R		2		H	N		H	2,15
817051 (-)-R,R		2		H	N		H	3,47
817244 (racémico)		2		HO(CH ₂) ₂	N		H	
817569A (-)-R,R		2		H	N		H	5,38
818499 (racémico)		2		H	N		H	22,1
818497 (racémico)		2		H	N		H	5,52
818673 (Isómero 1)		2		CH ₂ Ph	N		H	
818674 (Isómero 2)		2		CH ₂ Ph	N		H	

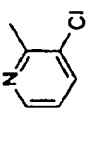
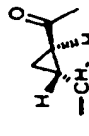
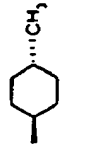
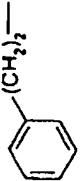
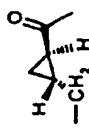
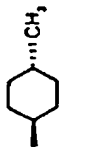
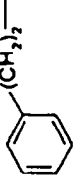
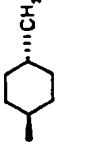
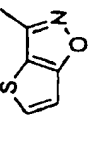
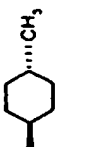
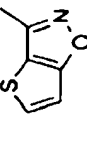
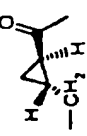
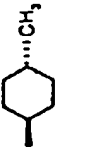
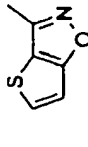
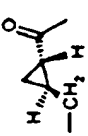
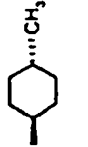
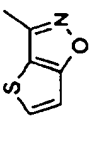
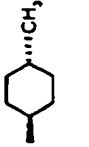
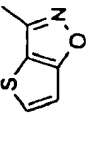
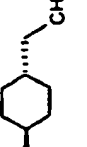
827196 (racémico)		2		H	N		H	2,35
817037 (racémico)		2		H	N		H	0,98
817038 (racémico)		2		H	N		H	0,952
817039 (racémico)		2		H	N		H	14,8
817040 (racémico)		2		H	N		H	0,804
817045 (racémico)		2		H	N		H	5,36
817041 (racémico)		2		H	N		H	0,776

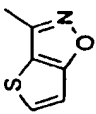
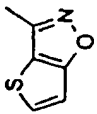
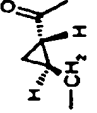
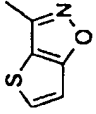
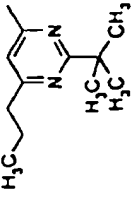
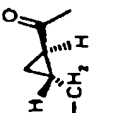
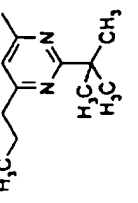
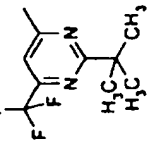
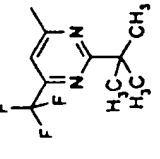
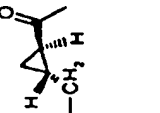
817042 (racémico)		2		H	N		H	0,615
817043 (racémico)		2		H	N		H	7,2
817044 (racémico)		2		H	N		H	1,1
817046 (racémico)		2		H	N		H	1,92
817090 (-)-R,R		2		H	N		H	2,17
817091 (-)-R,R		2		H	N		H	3,98
817092 (-)-R,R		2		H	N		H	3,39
817094		2		H	N		H	8,89

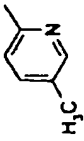
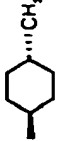
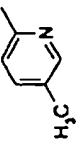
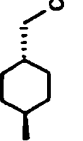
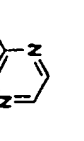
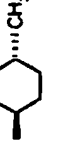
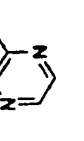
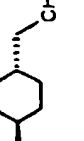
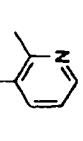
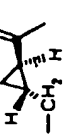
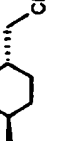
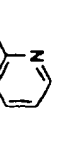
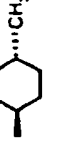
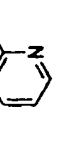
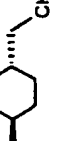
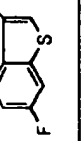
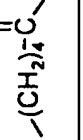
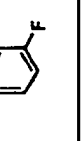
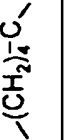
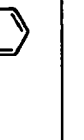
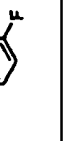
817095		2		H	N		H	0,671
817096		2		H	N		H	9,09
817097		2		H	N		H	0,636
817098		2		H	N		H	1,06
817099		2		H	N		H	1,1
817100		2		H	N		H	0,75
817101		2		H	N		H	0,547
817102 (-)-R,R		2		H	N		H	7,75

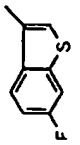
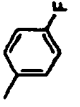
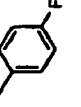
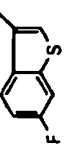
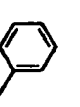
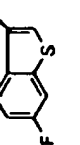
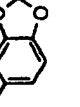
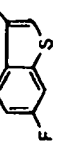
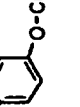
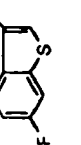
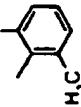
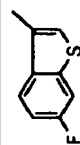
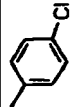
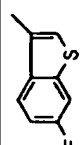
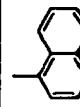
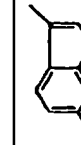
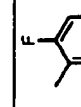
827253		2		H	N		H	15,8
827254		2		H	N		H	8,66
817039A (racémico)		2		H	N		H	35
817090A (racémico)		2		H	N		H	5,04
817571A (racémico)		2		H	N		H	11,5
817092A (racémico)		2		H	N		H	22,3
817570A (racémico)		2		H	N		H	5,04
817478A (racémico)		2		H	N		H	1,99

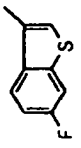
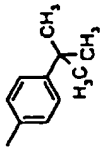
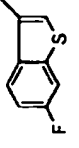
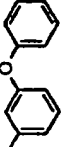
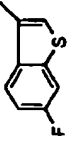
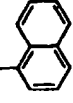
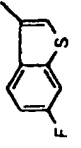
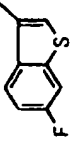
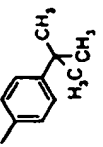
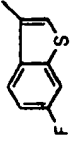
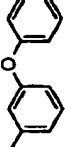
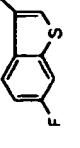
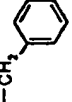
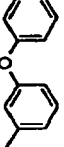
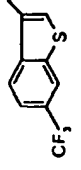
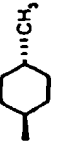
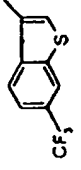
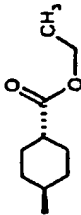
5	18,6	H		N	H		2		817043A (racémico)
10	4,04	H		N	H		2		817091 A (-)-R,R
15	7,57	H		N	H		2		817102A (-)-R,R
20	5,69	H		N	H		2		818675DA (-)-R,R
25	126	H		N	H		2		827201 (racémico)
30	5,97	H		N	H		2		817093 (-)-R,R
35	5,33	H		N	H		2		817480A (racémico)
40	2,46	H		N	H		2		817566

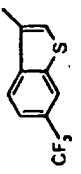
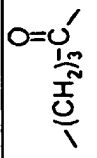
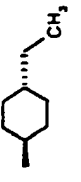
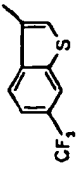
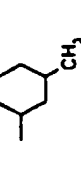
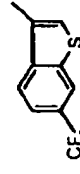
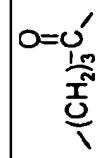
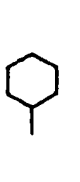
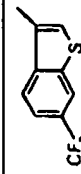
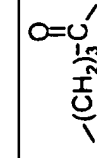
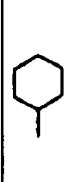
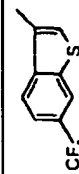
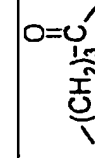
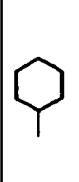
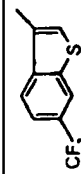
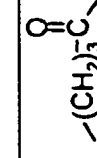
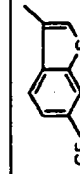
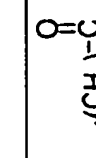
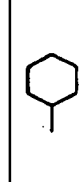
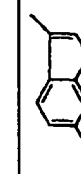
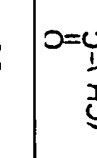
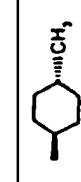
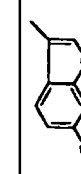
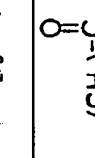
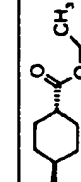
817565		2		H	N		H	1,73
827198		2		H	N		H	161
827198		2		H	N		H	161
818427 (racémico)		2		H	N		H	6,07
817892 (-)-R,R		2		H	N		H	5,47
817893 (+)-S,S		2		H	N		H	245
817892A (-)-R,R		2		H	N		H	3,02
818574 (racémico)		2		H	N		H	9,6

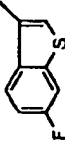
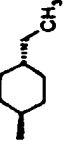
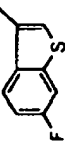
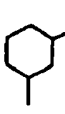
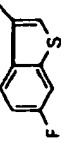
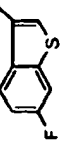
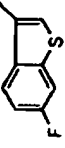
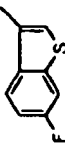
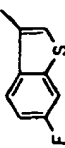
5	817787 (-)-R,R		2		H	5,81
10	817786 (+)-S,S		2		H	125
15	817787A (-)-R,R		2		H	1,76
20	817272 (racémico) *		3		H	1,72
25	817273 (racémico) *		3		H	3,05
30	817260 (racémico) *		3		H	12,5
35	817261 1 (racémico) *		3		H	9,23

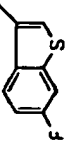
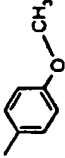
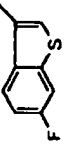
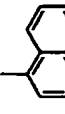
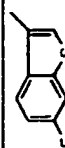
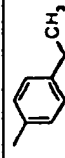
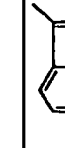
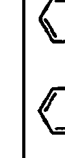
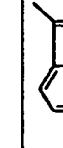
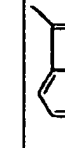
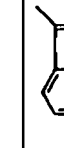
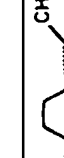
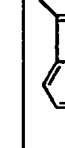
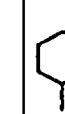
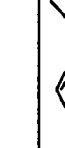
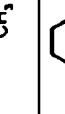
827731 (racémico) *		3		H	N		H	19,5
827732 (racémico) *		3		H	N		H	10,5
817567 (racémico) *		3		H	N		H	80,6
817568 (racémico) *		3		H	N		H	36,3
827733 (racémico) *		3		H	N		H	1,19
818498 (racémico) *		3		H	N		H	25,6
827800 (racémico) *		3		H	N		H	19,7
814648*		2		CH ₃ (CH ₂) ₂	N		H	39,6
814649*		2			N		H	38,9

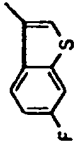
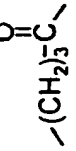
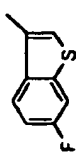
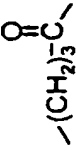
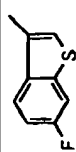
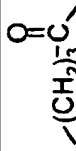
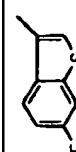
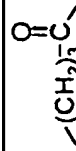
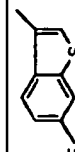
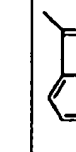
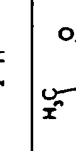
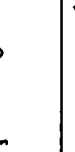
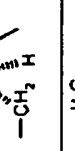
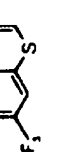
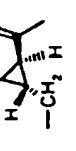
814650A *		2	$-(CH_2)_4-C(=O)-$	CH ₃	N		H	18
813384*		2	$-(CH_2)_4-C(=O)-$	H	N		H	74
822129*		2	$-(CH_2)_4-C(=O)-$	CH ₃	N		H	38
822130*		2	$-(CH_2)_4-C(=O)-$	CH ₃ CH ₂	N		H	51
822131*		2	$-(CH_2)_4-C(=O)-$	CH ₃	N		H	61
822132*		2	$-(CH_2)_4-C(=O)-$	CH ₃ CH ₂	N		H	18
822133*		2	$-(CH_2)_4-C(=O)-$	CH ₃	N		H	17
822134*		2	$-(CH_2)_4-C(=O)-$	H	N		H	82
822135*		2	$-(CH_2)_4-C(=O)-$	H	N		H	3.6

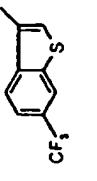
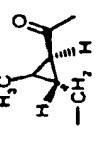
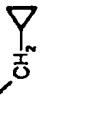
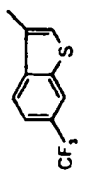
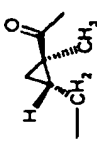
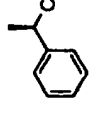
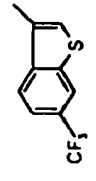
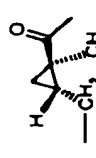
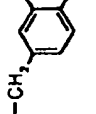
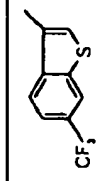
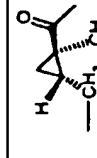
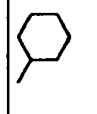
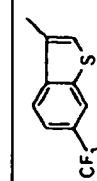
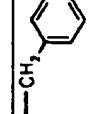
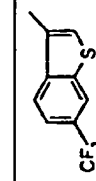
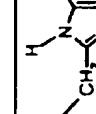
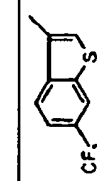
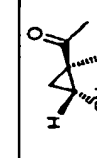
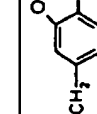
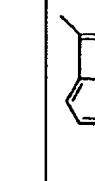
822136*		2	$-(CH_2)_4-C(=O)-$	H	N		H	207
822137*		2	$-(CH_2)_4-C(=O)-$	H	N		H	36
822138*		2	$-(CH_2)_4-C(=O)-$	CH ₃	N		H	81
822139*		2	$-(CH_2)_4-C(=O)-$	CH ₃	N		H	21,2
822140*		2	$-(CH_2)_4-C(=O)-$	CH ₃	N		H	112,8
822142*		2	$-(CH_2)_4-C(=O)-$	CH ₃	N		H	39,1
822143*		2	$-(CH_2)_4-C(=O)-$		N		H	338
826804*		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		H	67,4
826805*		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		H	14,2

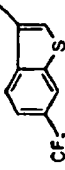
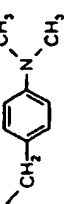
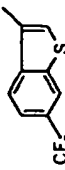
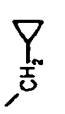
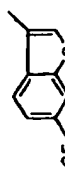
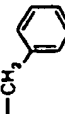
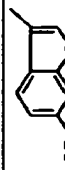
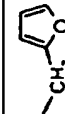
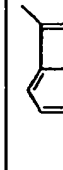
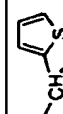
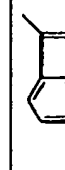
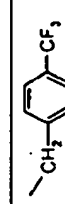
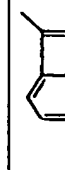
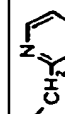
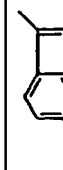
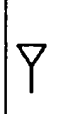
826806*		2		H	N		H	40
826807 (racémico) *		2		H	N		H	43
826808*		2		CH ₃	N		H	17,4
826809*		2		CH ₃ CH ₂	N		H	71
826810*		2		HO(CH ₂) ₂	N		H	86,7
826820*		2		H	N		H	52,8
826821*		2		H	N		H	70,1
826824*		3		H	N		H	34,2
826825*		3		H	N		H	74,9

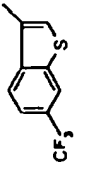
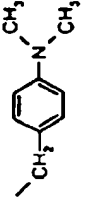
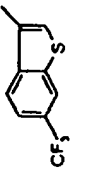
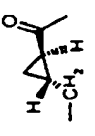
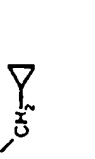
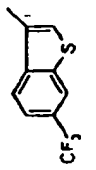
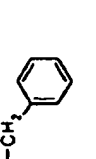
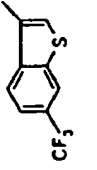
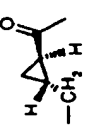
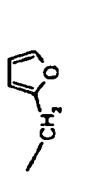
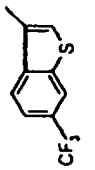
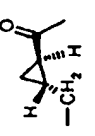
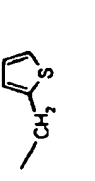
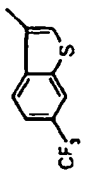
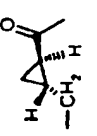
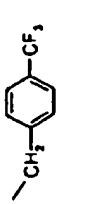
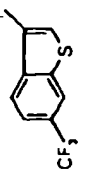
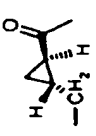
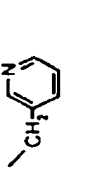
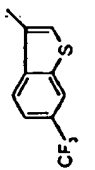
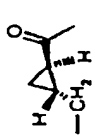
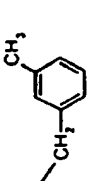
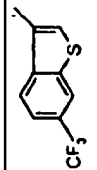
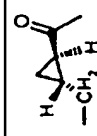
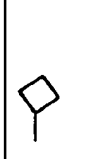
826826*			3	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		H	27,4
826827 (racémico) *			3	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		H	39,5
826828*			3	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	CH ₃	N		H	14,4
826829*			3	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	CH ₃ CH ₂	N		H	15
826830*			3	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	HO(CH ₂) ₂	N		H	25,1
826840*			3	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		H	11
826841*			3	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		H	22

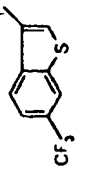
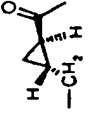
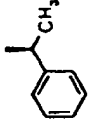
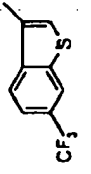
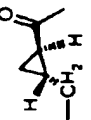
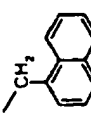
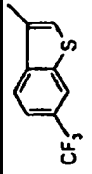
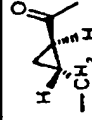
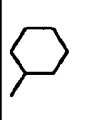
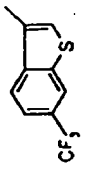
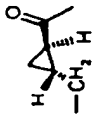
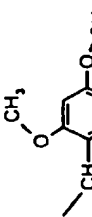
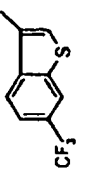
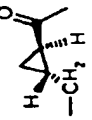
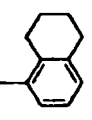
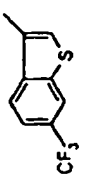
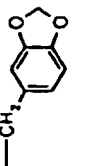
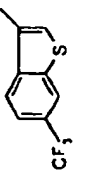
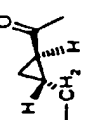
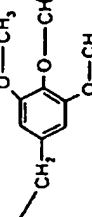
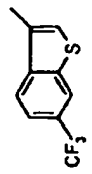
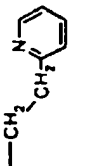
822144*		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	CH ₃	N		H	144
822145*		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		H	176
822147*		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		H	217
822148*		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		H	41,4
826844*		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		H	0,591
826845*		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		H	4,42
826846*		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		H	17,6
826847*		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	H	N		H	1,01
826848*		2	$-(CH_2)_3-C(=O)-$	CH ₃	N		H	4,35

826849*		2		CH ₃ CH ₂	N		H	54,2
826850*		2		HO(CH ₂) ₂	N		H	18,8
826860*		2		H	N		H	3,48
826861*		2		H	N		H	2,89
825857 racémico		2		H	N		H	137
825860 racémico		2		H	N		H	130
825870 racémico		2		H	N		H	100
825871 racémico		2		H	N		H	137

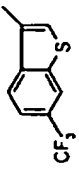
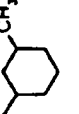
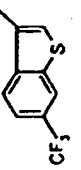
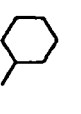
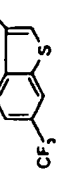
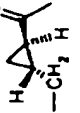
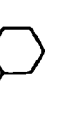
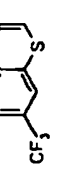
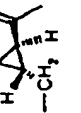
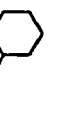
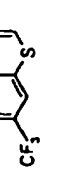
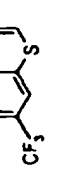
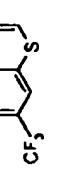
825872 racémico		2		H	N		H	104
825881		2		H	N		H	189
825882		2		H	N		H	186
825883		2		H	N		H	140
825886		2		H	N		H	40,2
825887		2		H	N		H	90,4
825888		2		H	N		H	89,4
825893		2		H	N		H	73,8

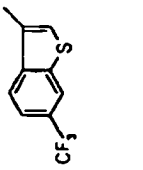
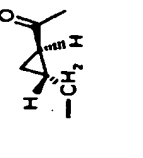
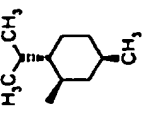
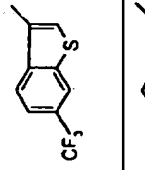
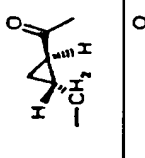
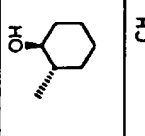
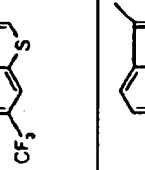
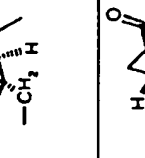
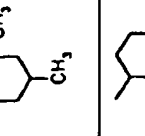
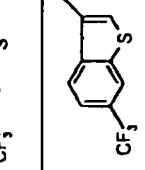
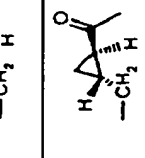
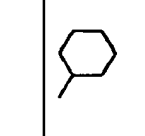
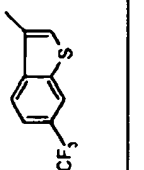
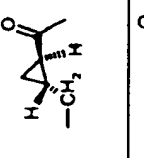
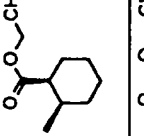
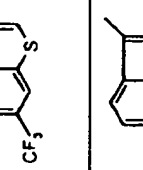
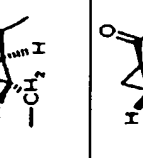
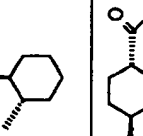
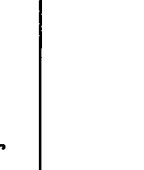
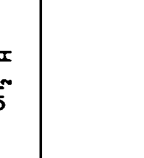
825894		2		H	N		H	59
825895		2		H	N		H	31,7
825896		2		H	N		H	53,3
825897		2		H	N		H	140
825898		2		H	N		H	49
825899		2		H	N		H	42,9
826065		2		H	N		H	175
822202		2		H	N		H	8,1

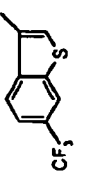
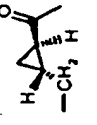
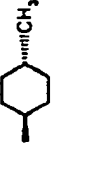
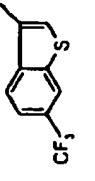
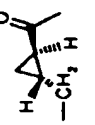
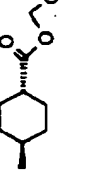
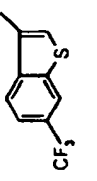
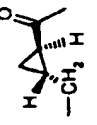
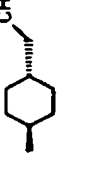
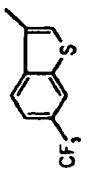
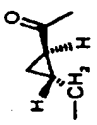
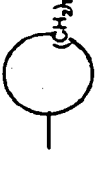
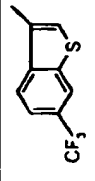
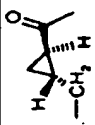
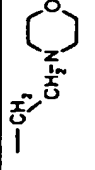
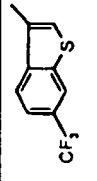
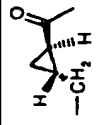
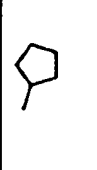
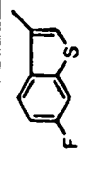
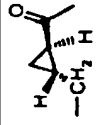
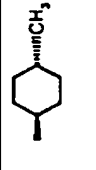
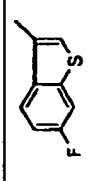
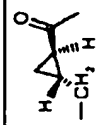
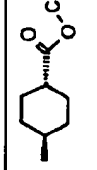
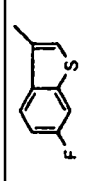
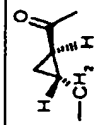
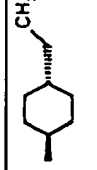
826066		2		H	N		H	60.3
826067		2		H	N		H	19.3
826068		2		H	N		H	54.6
826069		2		H	N		H	27.2
826070		2		H	N		H	12.6
826071		2		H	N		H	165
822203		2		H	N		H	30
826072		2		H	N		H	62.6
826073		2		H	N		H	32.3

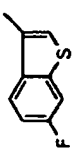
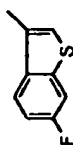
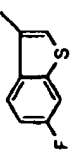
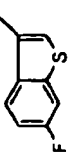
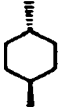
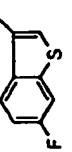
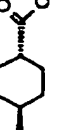
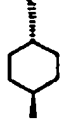
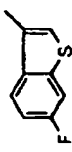
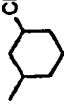
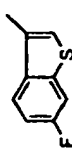
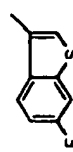
826074		2		H	Z		H	72,6
826075		2		H	Z		H	55,6
826076		2		H	Z		H	15
826077		2		H	Z		H	88,9
826078		2		H	Z		H	162
822204		2		H	Z		H	12,6
826079		2		H	Z		H	106
826080		2		H	Z		H	14,8

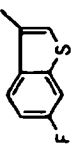
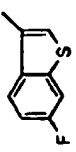
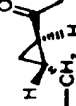
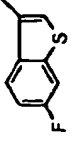
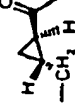
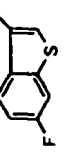
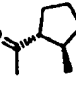
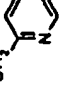
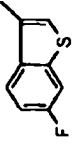
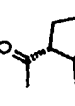
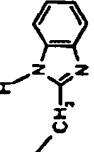
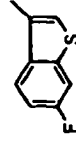
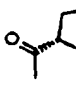
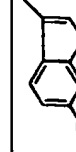
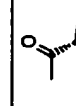
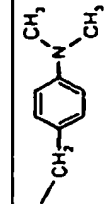
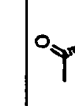
815916		2		H	N		H	5
(+)-816589 (S,S)		2		H	N		H	1070
(-)-817569 (R,R)		2		H	N		H	2,62
815917		2		H	N		H	18
815918		2		H	N		H	15
826655		2		H	N		H	31
826656		2		H	N		H	45
826658		2		H	N		H	17

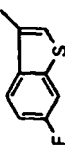
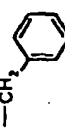
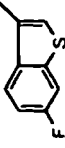
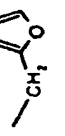
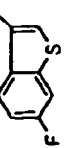
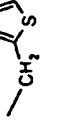
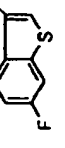
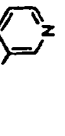
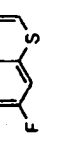
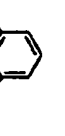
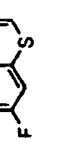
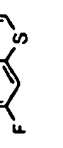
826884		2		H	Z		H	15,2
826885		2		CH ₃	Z		H	20,3
826886		2			Z		H	136
826887		2		H	Z		H	83,8
826888		2		H	Z		H	37,2
826889		2		H	Z		H	36,2
826890		2		H	Z		H	38

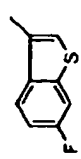
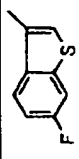
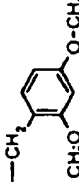
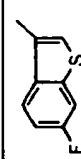
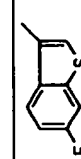
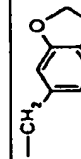
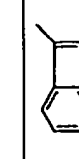
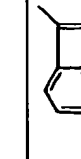
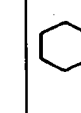
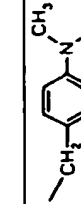
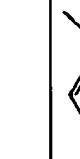
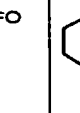
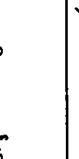
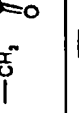
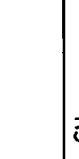
826891		2		H	N		H	263
826892		2		H	N		H	25,9
826893		2		H	N		H	20,4
826894		2		CH ₃ CH ₂	N		H	35
826895		2		HO(CH ₂) ₂	N		H	48,8
826897		2		H	N		H	128
826898		2		H	N		H	50,5
816078A sal HCl		2		H	N		H	89,7

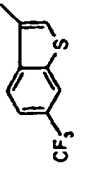
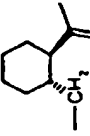
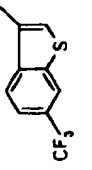
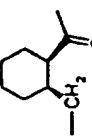
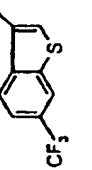
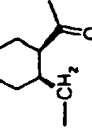
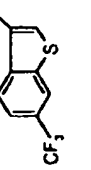
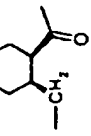
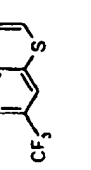
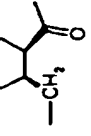
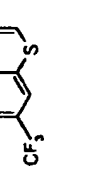
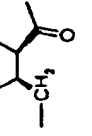
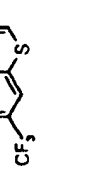
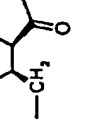
826678*		3		H	N		H	15
826679*		3		H	N		H	9,1
826680*		3		H	N		H	58
826681*		3		H	N		H	48
826682*		3		H	N		H	103
826684*		3		H	N		H	7,9
826665		2		H	N		H	19
826666		2		H	N		H	6,3
826667		2		H	N		H	2,5

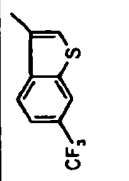
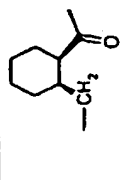
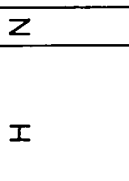
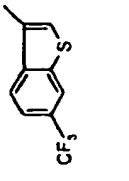
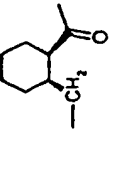
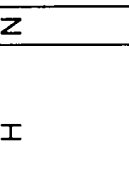
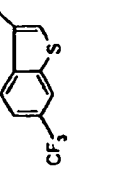
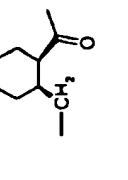
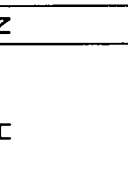
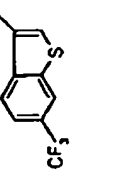
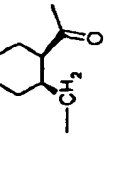
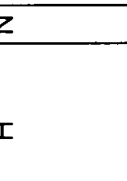
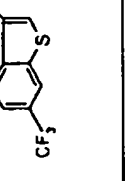
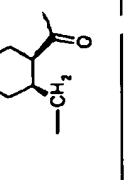
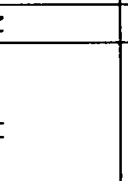
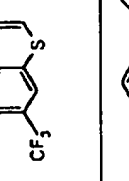
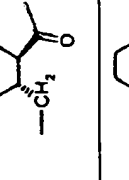
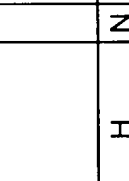
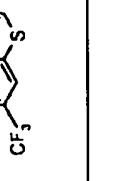
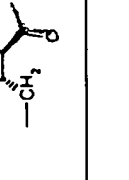
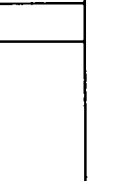
826668		2		H	N		H	3,9
826670		2		H	N		H	4,2
826677		2		H	N		H	2,3
826864*		3		H	N		H	2,16
826865*		3		H	N		H	3,68
826866*		3		H	N		H	1,24
826867*		3		H	N		H	1,89
826868*		3		CH ₃	N		H	3,49
826869*		3		CH ₃ CH ₂	N		H	6,75

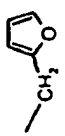
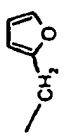
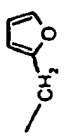
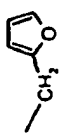
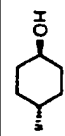
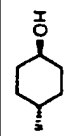
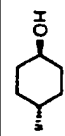
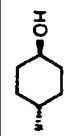
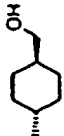
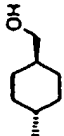
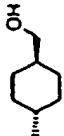
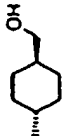
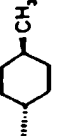
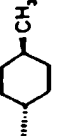
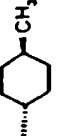
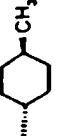
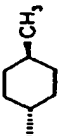
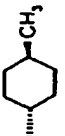
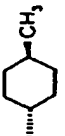
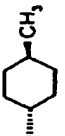
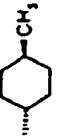
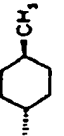
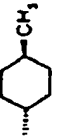
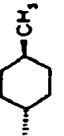
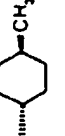
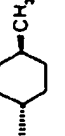
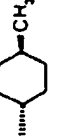
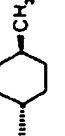
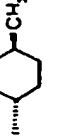
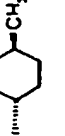
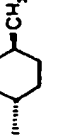
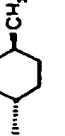
826870*		3		HO(CH ₂) ₂	N		H	7,4
826880*		3		H	N		H	2,86
826881*		3		H	N		H	2,38
825825		2		H	N		H	152
825826G (sal maleato)		2		H	N		H	32,5
825827		2		H	N		H	54,8
825828		2		H	N		H	21,8
825829G (sal maleato)		2		H	N		H	40.

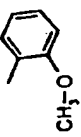
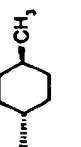
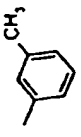
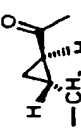
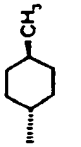
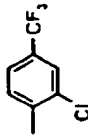
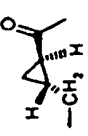
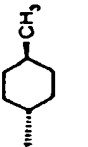
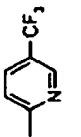
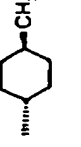
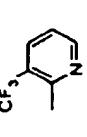
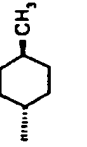
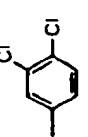
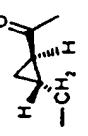
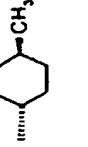
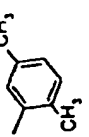
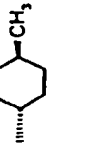
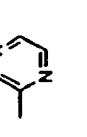
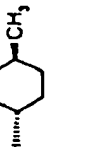
825830		2		H	N		H	64,6
825831		2		H	N		H	48,1
825832		2		H	N		H	60,3
825834G (sal maleato)		2		H	N		H	$6,9 \times 10^{-3}$ (6,9)
825900		2		H	N		H	22,4
826057		2		H	N		H	90,9
826058		2		H	N		H	45,2
826059		2		H	N		H	27,1

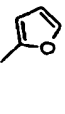
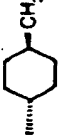
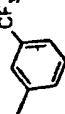
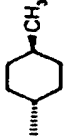
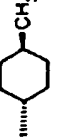
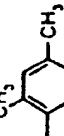
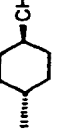
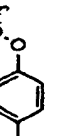
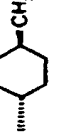
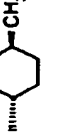
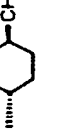
826060		2		H	N		H	40,2
826061		2		H	N		H	
826062		2		H	N		H	
826063		2		H	N		H	
826064		2		H	N		H	
826086		2		H	N		H	103
826092		2		H	N		H	293
826098		2		H	N		H	451

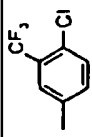
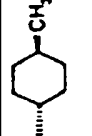
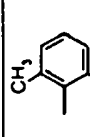
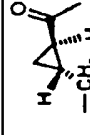
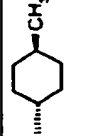
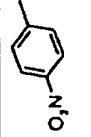
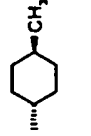
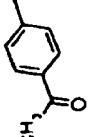
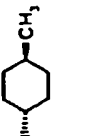
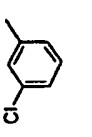
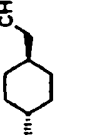
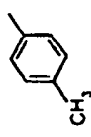
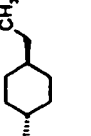
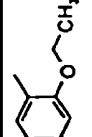
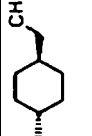
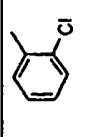
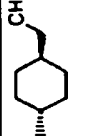
826100		2		H	N		H	193
826102		2		H	N		H	210
826104		2		H	N		H	16,8
826105		2		H	N		H	690
826106		2		H	N		H	230
826108		2		H	N		H	100
826113		2		H	N		H	200

826114		2		H	N		H	133
826115		2		H	N		H	72,3
826116		2		H	N		H	59,9
826117		2		H	N		H	241
826118		2		H	N		H	568
826120		2		H	N		H	487
826121		2		H	N		H	502

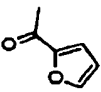
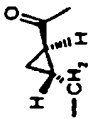
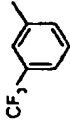
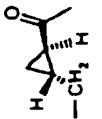
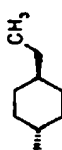
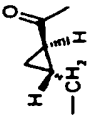
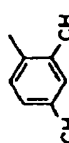
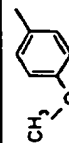
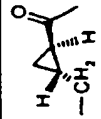
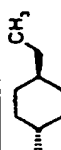
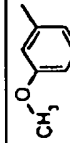
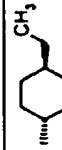
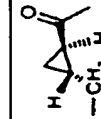
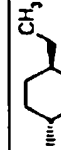
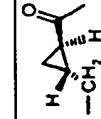
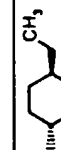
5	130	H		H		N	H		2		826122
10	11	H		H		N	H		2		816592
15	7,47	H		H		N	H		2		816593
20	2,78	H		H		N	H		2		827173
25	8,7	H		H		N	H		2		827174
30	1,18	H		H		N	H		2		827176
35	1	H		H		N	H		2		827177
40	12,4	H		H		N	H		2		827178

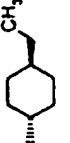
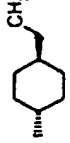
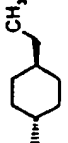
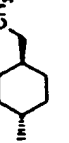
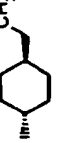
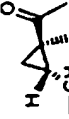
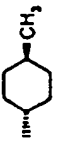
827179		2		H	N		H	1,04
827180		2		H	N		H	2,47
827181		2		H	N		H	97,2
827182		2		H	N		H	73
827183		2		H	N		H	3,29
827185		2		H	N		H	4,89
827186		2		H	N		H	8,21
827187		2		H	N		H	10,6

827189		2		H	N		H	126
827190		2		H	N		H	2,42
827191		2		H	N		H	0,724
827193		2		H	N		H	40,6
827194		2		H	N		H	24,4
827195		2		H	N		H	8,18
827175		2		H	N		H	4,0
827197		2		H	N		H	27,6

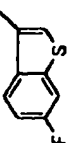
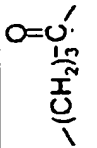
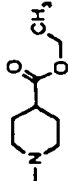
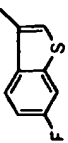
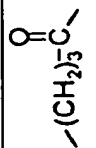
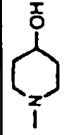
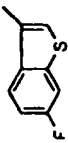
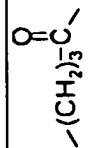
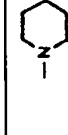
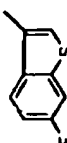
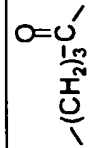
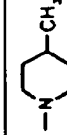
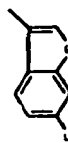
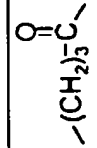
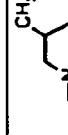
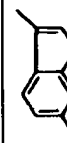
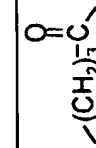
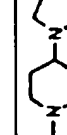
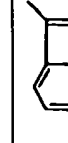
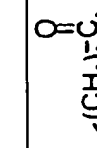
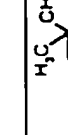
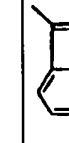
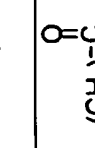
827199		2		H	N		H	4,34
827200		2		H	N		H	119
827205		2		H	N		H	200
827206		2		H	N		H	59,7
827212		2		H	N		H	1,2
827213		2		H	N		H	11,1
827215		2		H	N		H	0,229
827216		2		H	N		H	2,16

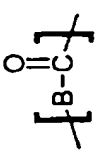
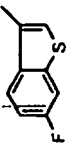
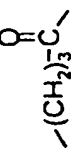
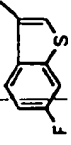
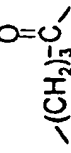
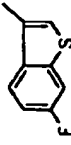
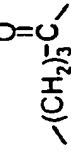
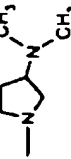
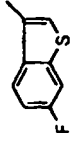
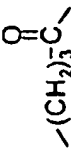
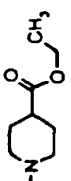
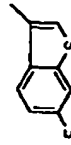
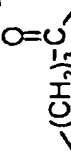
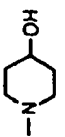
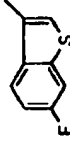
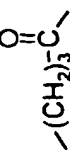
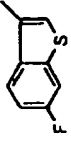
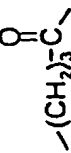
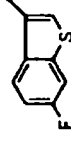
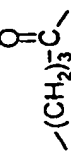
827218		2		H	N		H	1,22
827219		2		H	N		H	2,63
817480 (racémico).		2		H	N		H	3,07
827221		2		H	N		H	99,2
827222		2		H	N		H	2,09
828393		2		H	N		H	3,45
817570 (racémico)		2		H	N		H	6,24
827226		2		H	N		H	16,1

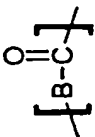
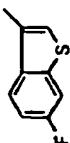
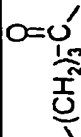
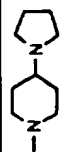
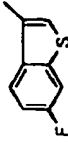
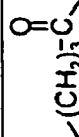
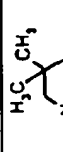
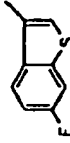
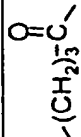
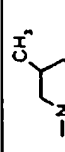
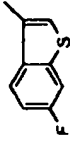
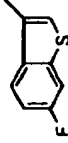
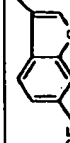
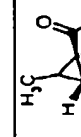
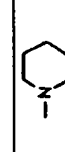
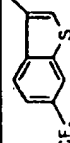
827228		2		H	N		H	62
827229		2		H	N		H	1,71
827230		2		H	N		H	2,09
817571 (racémico)		2		H	N		H	2,85
827233		2		H	N		H	27,7
827234		2		H	N		H	3,15
827235		2		H	N		H	4,49
827214		2		H	N		H	6,13

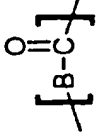
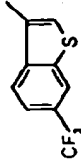
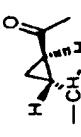
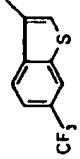
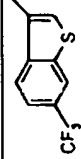
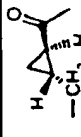
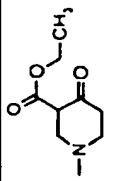
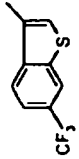
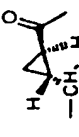
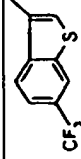
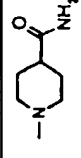
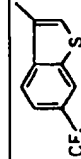
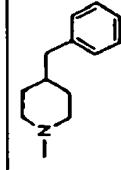
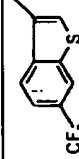
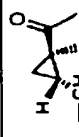
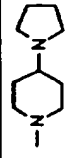
827236		2		H	N		H	12,9
827238		2		H	N		H	2,48
827239		2		H	N		H	90,8
827244		2		H	N		H	197
827245		2		H	N		H	43
818675 (racémico)		2		H	N		H	0,711
817478 (racémico)		2		H	N		H	1,46

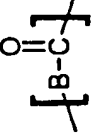
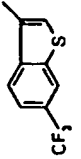
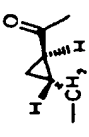
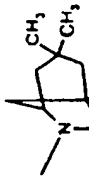
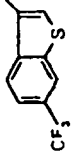
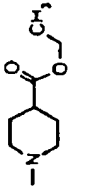
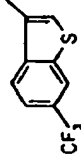
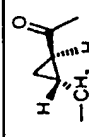
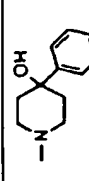
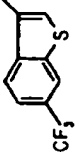
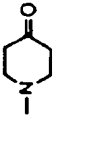
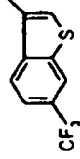
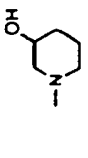
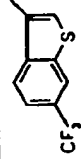
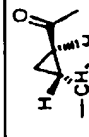
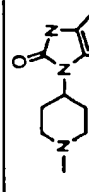
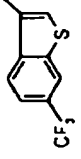
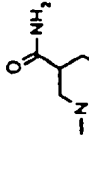
N° COMP * = Ejemplo Comparativo	R	n	$\left[\text{B}-\text{C} \right]$	A	R ₁ R ₂ N	R3	Ki de D3
826811*		2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-$	N		H	40,4
826816*		2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-$	N		H	26,3
826817*		2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-$	N		H	20
826818*		2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-$	N		H	29,3
826819*		2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-$	N		H	11,6
826822*		2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-$	N		H	2,79
826823*		2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-$	N		H	19

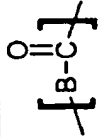
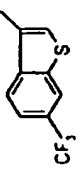
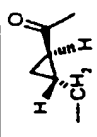
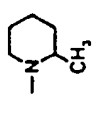
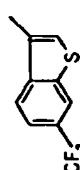
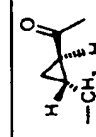
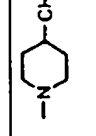
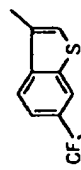
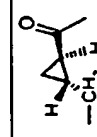
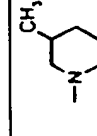
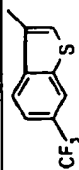
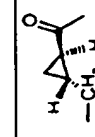
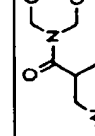
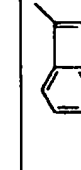
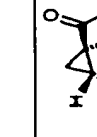
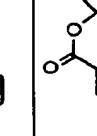
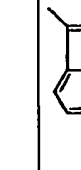
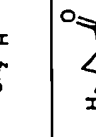
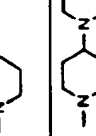
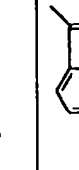
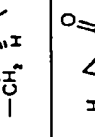
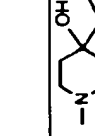
N° COMP * = Ejemplo Comparativo	R	n		A	R ₁ R ₂ N	R3	Ki de D3
826831*		3		N		H	2,55
826832*		3		N		H	16,1
826833*		3		N		H	0,872
826834*		3		N		H	8,01
826835*		3		N		H	2,12
826836*		3		N		H	2,23
826837*		3		N		H	8,8
826838*		3		N		H	14,6

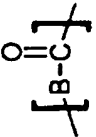
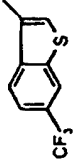
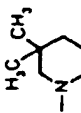
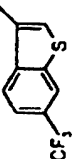
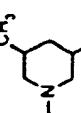
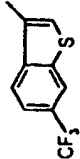
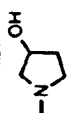
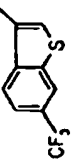
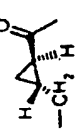
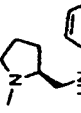
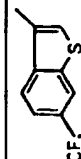
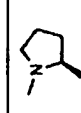
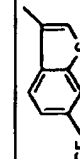
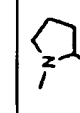
Nº COMP * = Ejemplo Comparativo	R	n		A	R ₁ R ₂ N	R ₃	Ki de D3
826839*		3		N		H	9,37
826842*		3		N		H	3,66
826843*		3		N		H	126
826851*		2		N		H	2,77
826852*		2		N		H	3,54
826853*		2		N		H	0,128
826854*		2		N		H	0,116
826855*		2		N		H	0,58

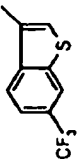
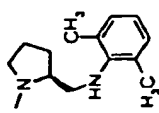
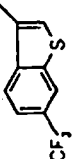
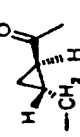
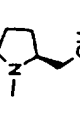
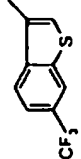
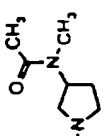
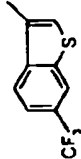
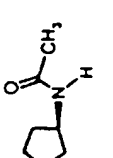
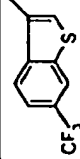
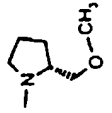
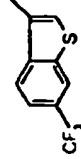
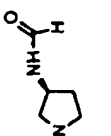
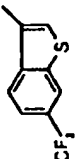
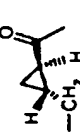
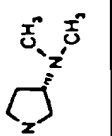
N° COMP * = Ejemplo Comparativo	R	n		A	R ₁ R ₂ N	R ₃	Ki de D3
826856*		2		N		H	1,8
826857*		2		N		H	0,817
826858*		2		N		H	3,71
826859*		2		N		H	3,53
826862*		2		N		H	0,951
825868		2		N		H	13
825891		2		N		H	118

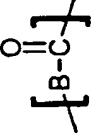
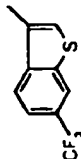
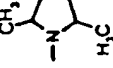
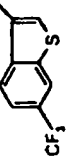
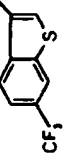
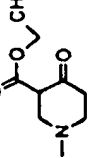
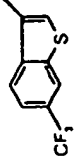
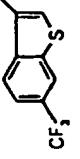
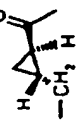
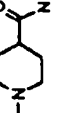
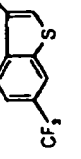
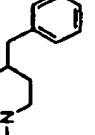
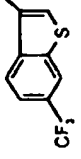
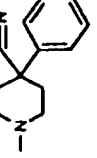
Nº COMP * = Ejemplo Comparativo	R	n		A	R ₁ R ₂ N	R ₃	Ki de D3
826081		2		N		H	18,6
826657		2		N		H	14
826659		2		N		H	140
826660		2		N		H	53
826661		2		N		H	25
826662		2		N		H	69
826664		2		N		H	9,4

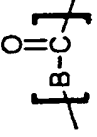
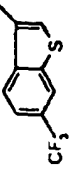
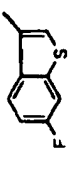
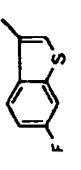
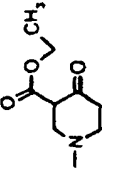
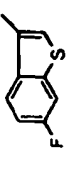
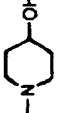
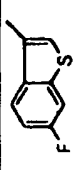
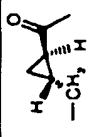
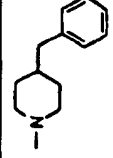
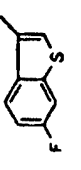
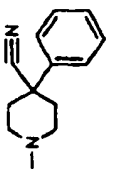
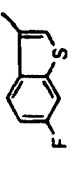
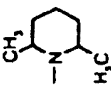
Nº COMP * = Ejemplo Comparativo	R	n		A	R ₁ R ₂ N	R ₃	Ki de D3
826896		2		N		H	89,5
826899		2		N		H	45,5
826900		2		N		H	181
826901		2		N		H	42,4
826902		2		N		H	13,1
826903		2		N		H	7,47
826904		2		N		H	39,4

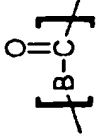
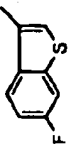
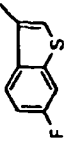
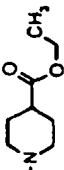
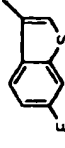
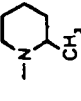
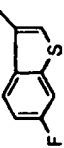
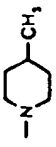
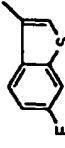
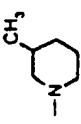
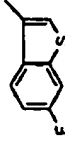
N° COMP * = Ejemplo Comparativo	R	n		A	R ₁ R ₂ N	R ₃	Ki de D3
826905		2		Z		H	14,5
826906		2		Z		H	39,5
826907		2		Z		H	18,8
826908		2		Z		H	7,06
826909		2		Z		H	28,9
826910		2		Z		H	17,5
826911		2		Z		H	93

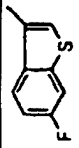
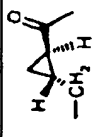
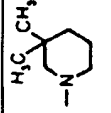
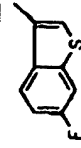
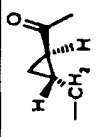
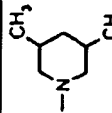
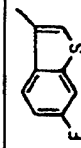
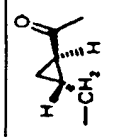
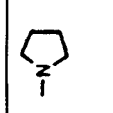
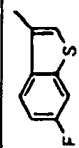
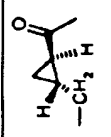
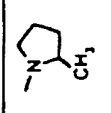
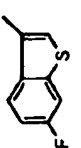
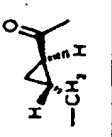
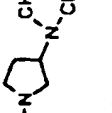
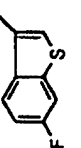
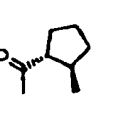
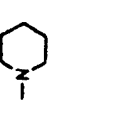
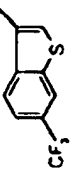
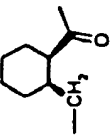
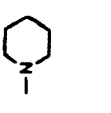
N° COMP * = Ejemplo Comparativo	R	n		A	R ₁ R ₂ N	R ₃	Ki de D3
826912		2		N		H	58,5
826913		2		N		H	86,1
826914		2		N		H	101
826916		2		N		H	157
826917		2		N		H	196
826918		2		N		H	30,3

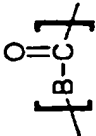
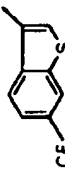
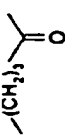
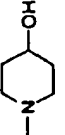
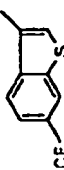
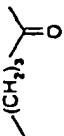
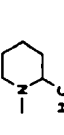
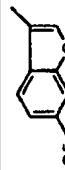
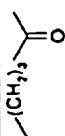
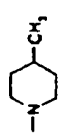
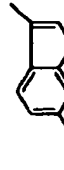
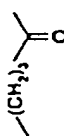
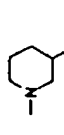
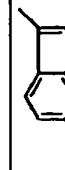
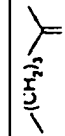
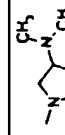
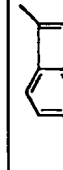
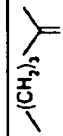
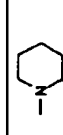
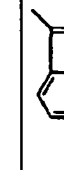
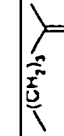
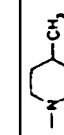
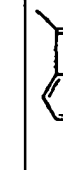
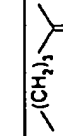
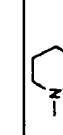
N° COMP * = Ejemplo Comparativo	R	n		A	R ₁ R ₂ N	R ₃	Ki de D3
826919		2		N		H	329
826920		2		N		H	67,6
826921		2		N		H	183
826922		2		N		H	183
826923		2		N		H	141
826924		2		N		H	256
826926		2		N		H	86,5

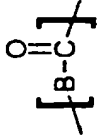
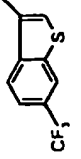
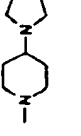
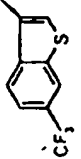
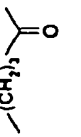
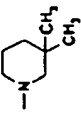
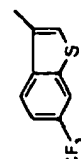
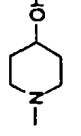
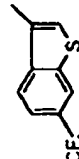
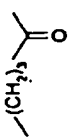
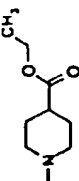
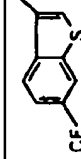
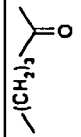
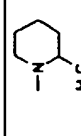
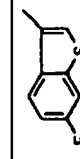
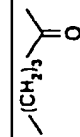
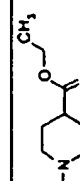
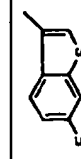
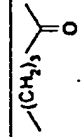
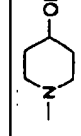
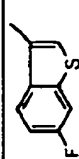
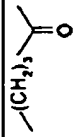
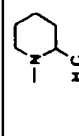
Nº COMP * = Ejemplo Comparativo	R	n		A	R ₁ R ₂ N	R ₃	Ki de D3
826928		2		N		H	11,2
826683*		3		N		H	3,7
826685*		3		N		H	154
826686*		3		N		H	26
826687*		3		N		H	132
826688*		3		N		H	217
826689*		3		N		H	674

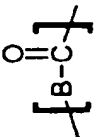
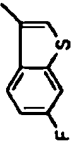
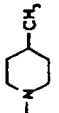
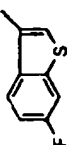
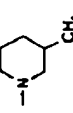
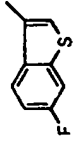
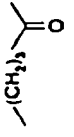
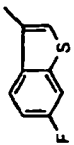
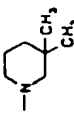
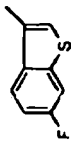
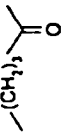
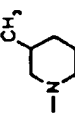
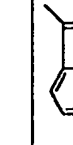
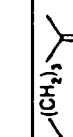
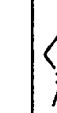
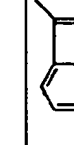
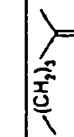
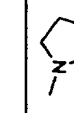
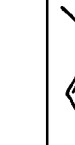
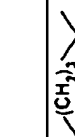
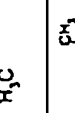
N° COMP * = Ejemplo Comparativo	R	n		A	R ₁ R ₂ N	R3	Ki de D3
826691*		3		N		H	35
826669		2		N		H	0,24
826671		2		N		H	6,8
826672		2		N		H	0,64
826673		2		N		H	7,9
826674		2		N		H	48
826675		2		N		H	8

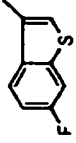
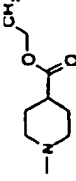
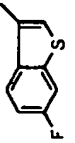
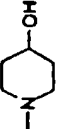
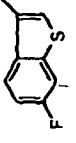
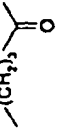
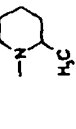
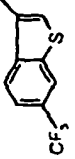
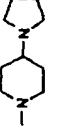
N° COMP * = Ejemplo Comparativo	R	n		A	R ₁ R ₂ N	R ₃	Ki de D3
826676		2		Z		H	2
826871*		3		Z		H	10,7
826872*		3		Z		H	3,66
826873*		3		Z		H	1,31
826874*		3		Z		H	1,72
826875*		3		Z		H	2,79
826876*		3		Z		H	2,72

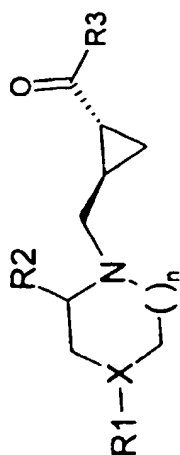
N° COMP * = Ejemplo Comparativo	R	n		A	R ₁ R ₂ N	R3	KI de D3
826877*		3		Z		H	4,72
826878*		3		Z		H	7,95
826879*		3		Z		H	1,59
826882*		3		Z		H	2,93
826883*		3		Z		H	13,4
826056		2		Z		H	5,4
826119		2		Z		H	219

N° COMP * = Ejemplo Comparativo	R	n		A	R ₁ R ₂ N	R ₃	Ki de D3
826812*		2		N		H	7,29
826813*		2		N		H	5,16
826814*		2		N		H	10,3
826815*		2		N		H	31,7
826863*		2		N		H	26,6
827064*		2		N		PhCH ₂	245
827065*		2		N		PhCH ₂	168
827066*		2		N		PhCH ₂	209

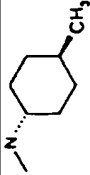
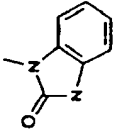
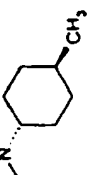
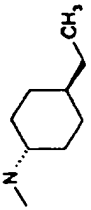
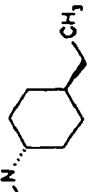
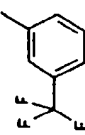
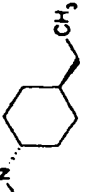
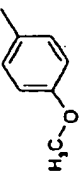
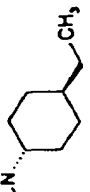
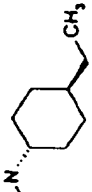
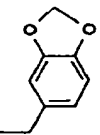
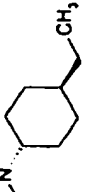
Nº COMP * = Ejemplo Comparativo	R	n		A	R ₁ R ₂ N	R ₃	Ki de D3
827067*		2		N		PhCH ₂	268
827068*		2		N		PhCH ₂	197
827063*		2		N		PhCH ₂	373
827082*		2		N		Ph(CH ₂) ₃	303
827084*		2		N		Ph(CH ₂) ₃	266
827092*		2		N		PhCH ₂	316
827093*		2		N		PhCH ₂	84
827094*		2		N		PhCH ₂	34,6

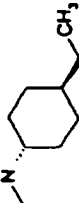
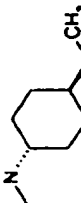
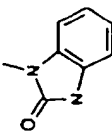
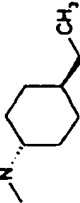
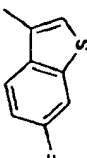
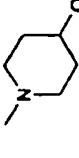
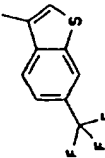
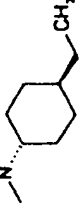
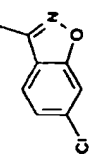
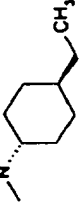
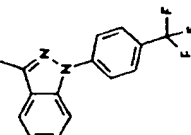
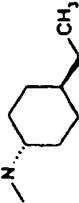
N° COMP * = Ejemplo Comparativo	R	n		A	R ₁ R ₂ N	R ₃	Ki de D3
827095*		2		N		PhCH ₂	37,8
827096*		2		N		PhCH ₂	44,7
827097*		2		N		PhCH ₂	51,5
827098*		2		N		PhCH ₂	82,9
827099*		2		N		PhCH ₂	144
827100*		2		N		PhCH ₂	63,5
827103*		2		N		PhCH ₂	81,7
827104*		2		N		PhCH ₂	141

N° COMP * = Ejemplo Comparativo	R	n		A	R ₁ R ₂ N	R ₃	Ki de D3
827112*		2		N		Ph(CH ₂) ₃	126
827113*		2		N		Ph(CH ₂) ₃	95
827114*		2		N		Ph(CH ₂) ₃	120
826690 (racémico) *		3		N		H	83% Inh @ 0,1 nM

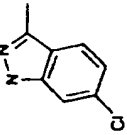
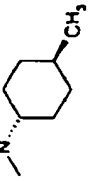
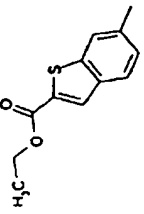
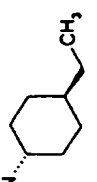
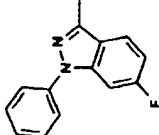
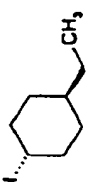
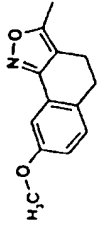
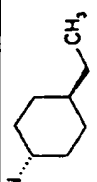
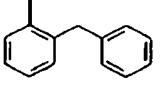
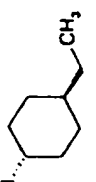
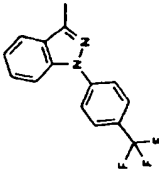
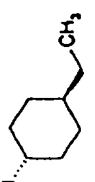


Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
817274	4,49	Racémico	1	N		H	
817275	3,34	Racémico	1	N		H	
827184	237	Racémico	1	N	t-Boc	H	
827192	150	Racémico	1	N		Me	
827202	177	Racémico	1	N	-CH ₂ Ph	H	

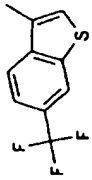
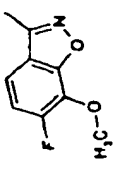
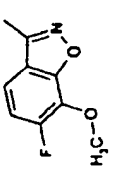
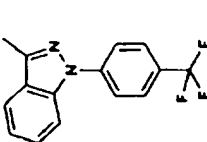
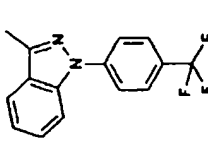
N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
827209	30,4	Racémico	1	CH	-CH ₂ Ph	H	
827211	353	Racémico	1	CH		H	
827223	159	Racémico	1	N	t-Boc	H	
827226	16,1	Racémico	1	N		H	
827229	1,71	Racémico	1	N		H	
827231	6,06x10 ⁻² (60,6)	Racémico	1	N		CH ₃	
827237	153	Racémico	1	N	-CH ₂ CH ₂ Ph	H	
827240	152	Racémico	1	N		H	

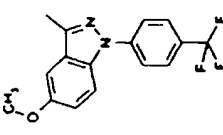
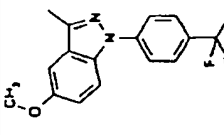
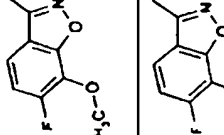
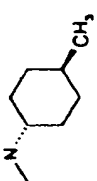
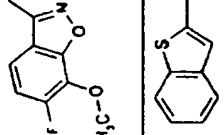
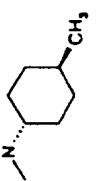
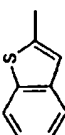
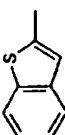
Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
827241	89,5	Racémico	1	N	-CH ₂ Ph	H	
827248	19,4	Racémico	1	CH	-CH ₂ Ph	H	
827250	45,2	Racémico	1	CH		H	
828716	2,38	R,R	1	N		H	
829006DA	12,4	R,R	1	N		H	
829363	63,9	Racémico	1	CH		H	
830046	16,5	Racémico	1	N		H	

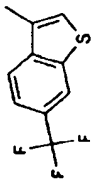
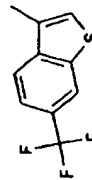
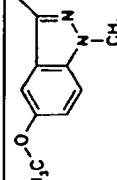
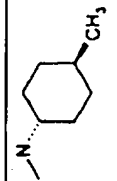
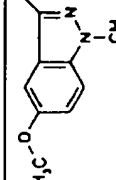
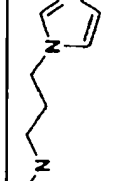
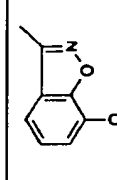
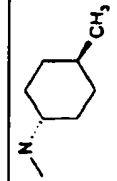
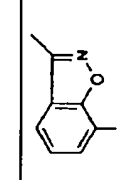
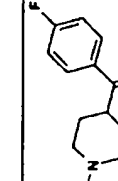
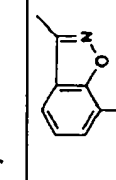
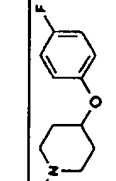
N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
830112	54	Racémico	1	CH		H	
830114	5,42	Racémico	1	N		H	
830116	13,1	Racémico	1	N		H	
830121	47,1	Racémico	1	N		H	
830122	67,6	Racémico	2	N		H	
830123	73,8	Racémico	2	N		H	

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
830124	1,84	Racémico	1	N		H	
830128	69,7	Racémico	2	N		H	
830129	4,16	Racémico	1	N		H	
830131	34,1	Racémico	2	N		H	
830132	9,26	Racémico	1	CH		H	
830133	176	Racémico	1	CH		H	

N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
830134	0.602	Racémico	1	CH		H	
830439	17.6	Racémico	1	N		H	
831147	40.8	S,S	1	CH		H	
831148	0.454	R,R	1	CH		H	
831226	26.7	R,R	1	N		H	
831269	4.08	R,R	1	N		H	
831270	17.8	R,R	1	N		H	

N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
831271	6,57	R,R	1	N		H	
831309	40,6	R,R	1	CH		H	
831310	103	R,R	1	CH		H	-NH-(CH ₂) ₃ -Ph
831311	38,7	R,R	1	CH		H	
831312	214	R,R	1	CH		H	-NH-(CH ₂) ₃ -Ph

N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
831313	134	R,R	1	N		H	
831314	133	R,R	1	N		H	-NH-(CH ₂) ₃ -Ph
831360	17,1	S,S	1	CH		H	
831361	1,75	R,R	1	CH		H	
831488	0,725	R,R	1	CH		H	
831489	16,9	R,R	1	CH		H	-NH-(CH ₂) ₃ -Ph

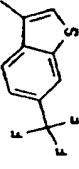
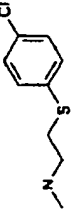
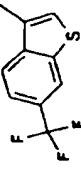
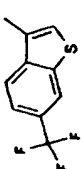
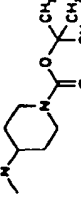
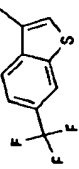
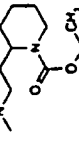
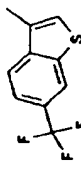
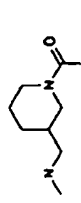
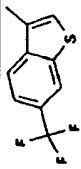
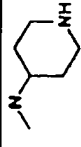
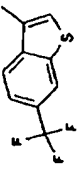
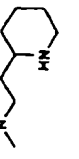
N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
831491	0,187	R,R	1	N		H	
831492	0,432	R,R	1	N		H	
831768	0,904	R,R	1	N		H	
831808	3,84	R,R	1	N		H	
831809	0,0284	R,R	1	CH		H	
831810	124	R,R	1	CH		H	
831878	189	R,R	1	CH		H	

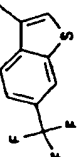
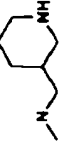
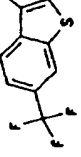
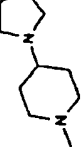
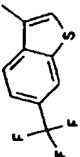
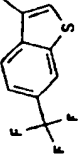
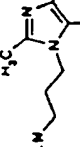
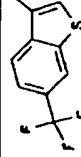
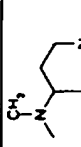
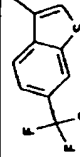
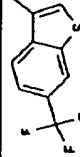
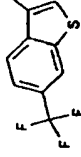
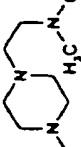
Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
831880	100	R,R	1	CH		H	
831881	109	R,R	1	N		H	
831882	57,3	R,R	1	N		H	
831883	48,1	R,R	1	N		H	
831884	1,94	R,R, (R,S)	1	N		H	
831885	35,3	R,R	1	N		H	
831886	16,8	R,R	1	N		H	
831887	6,5	R,R	1	N		H	

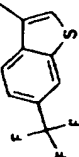
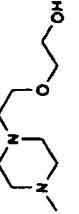
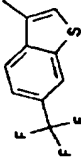
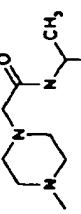
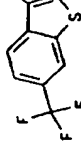
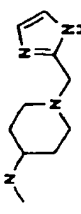
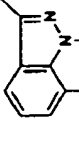
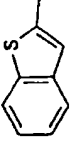
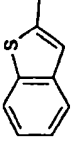
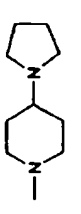
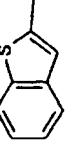
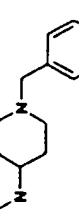
N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
831888	17,5	R,R	1	N		H	
831949	29	R,R	1	N		H	
831950	5,48	R,R	1	CH		H	
831952	42,8	R,R	1	CH		H	
831953	37,4	R,R	1	CH		H	
831958	13	R,R	1	N		H	

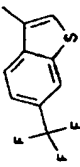
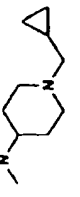
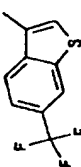
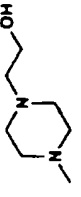
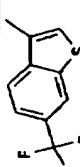
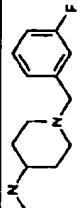
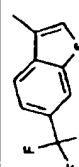
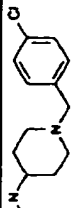
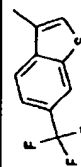
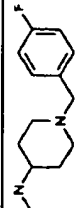
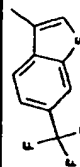
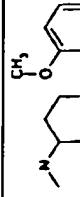
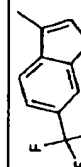
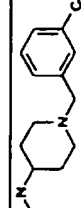
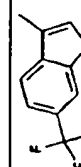
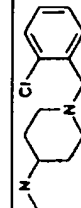
Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
832102	81,5	R,R	1	CH		H	-NH-(CH2)3-Ph
832104	619,7	R,R	1	CH		H	
832108	178	R,R	1	CH		H	
832203	4,76	R,R	1	CH		H	
832216	76,5	R,R,R	1	N		H	
832217	44,1	R,R,S	1	N		H	
832268	2,62	R,R, (RS)	1	N		H	

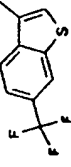
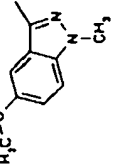
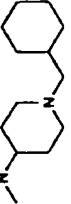
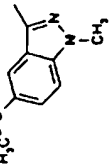
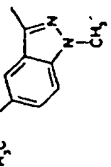
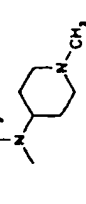
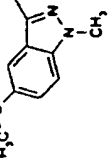
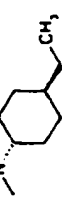
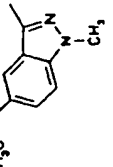
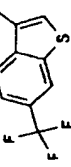
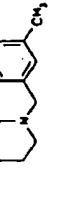
N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
832271	112,29	R,R	1	CH		H	
832272	144,72	R,R	1	CH		H	
832273	205	R,R	1	CH		H	
832274	52,4	R,R	1	CH		H	
832494	25	R,R	1	N		H	
832495	63,6	R,R	1	N		H	
832496	3,66	R,R	1	N		H	

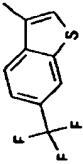
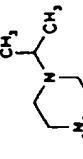
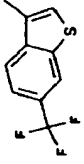
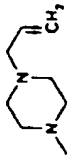
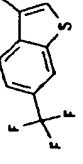
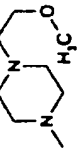
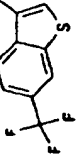
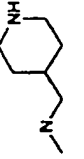
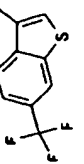
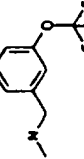
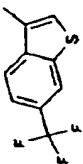
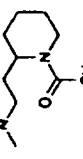
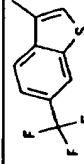
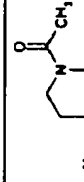
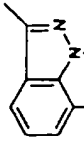
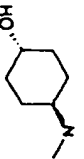
Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
832497	38	R,R	1	N		H	
832498	70,3	R,R	1	N		H	
832499	19,7	R,R	1	N		H	
832500	161	R,R (R,S)	1	N		H	
832501	41,4	R,R (R,S)	1	N		H	
832502	2,67	R,R	1	N		H	
832503	11,11	R,R (R,S)	1	N		H	

N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
832504	5,77	R,R (R,S)	1	N		H	
832510	25	R,R	1	N		H	
832511	12,3	R,R	1	N		H	
832512	15,7	R,R	1	N		H	
832577	1,85	R,R	1	N		H	
832578	25,8	R,R, (R,S)	1	N		H	
832579	6,29	R,R	1	N		H	
832580	28,83	R,R	1	N		H	

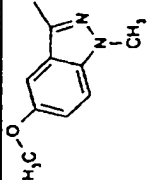
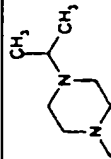
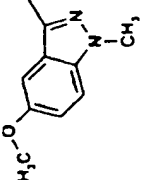
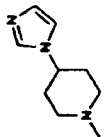
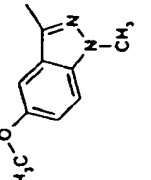
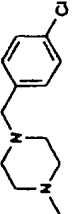
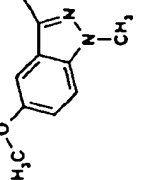
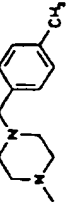
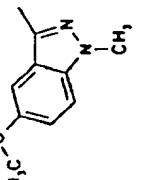
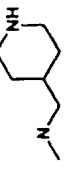
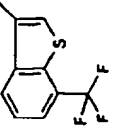
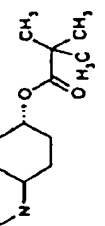
Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
832581	67,35	R,R	1	N		H	
832582	25	R,R	1	N		H	
832583	1,61	R,R	1	N		H	
832654	4,72	R,R	1	CH		H	
832714	12,4	R,R	1	CH		H	
832715	166,46	R,R	1	CH		H	
832716	7,54	R,R	1	CH		H	

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
832734	9,85	R,R	1	N		H	
832735	$3,68 \times 10^{-2}$ (36,8)	R,R	1	N		H	
832736	2,74	R,R	1	N		H	
832737	5,42	R,R	1	N		H	
832738	3,26	R,R	1	N		H	
832739	2,89	R,R	1	N		H	
832740	30,2	R,R	1	N		H	
832741	6,03	R,R	1	N		H	

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
832742	5,75	R,R	1	N		H	
832743	2,36	R,R	1	N		H	
832744	1,37	R,R	1	N		H	
832745	15,04	R,R	1	N		H	
832747ES	1,05	R,R	1	N		H	
832748FH	79,07	R,R	1	N		H	
832789	3,05	R,R	1	N		H	

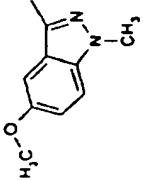
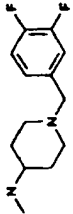
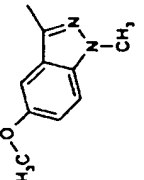
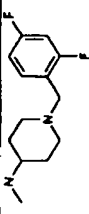
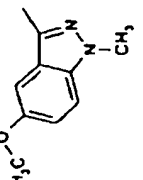
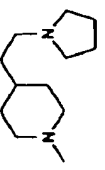
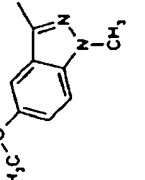
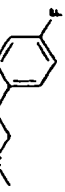
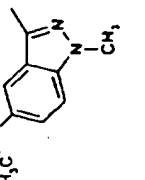
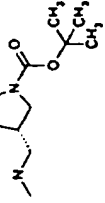
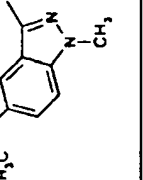
Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
832833	18,2	R,R	1	N		H	
832834	12,2	R,R	1	N		H	
832835	18,1	R,R	1	N		H	
832859	14,3	R,R	1	N		H	
833062	55,4	R,R	1	N		H	
833064	28,8	R,R, (R,S)	1	N		H	
833065	692,37	R,R	1	N		H	
833080	22,9	R,R	1	CH		H	

N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
833090	41,85	R,R	1	CH		H	
833091	117,7	R,R	1	CH		H	
833092	33,47	R,R	1	CH		H	
833097	0,9	R,R,S	1	N		H	
833098	8,84	R,R,R	1	N		H	
833120	138	R,R	1	N		H	
833121	26,5	R,R	1	N		H	

N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
833122	52,89	R,R	1	N		H	
833123	26,26	R,R	1	N		H	
833124	26,83	R,R	1	N		H	
833125	70,76	R,R	1	N		H	
833136	14,3	R,R	1	N		H	
833151	111,2 I	R,R	1	CH		H	

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
833157	43,88	R ₁ ,R	1	CH		H	
833197	45,38	R ₁ ,R	1	N		H	
833277	16,7	R ₁ ,R	1	N		H	
833278	17,04	R ₁ ,R	1	N		H	
833305	8,81	R ₁ ,R	1	CH		H	
833322	12,8	R ₁ ,R	1	N		H	
833323	3,46	R ₁ ,R	1	N		H	

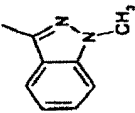
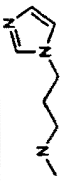
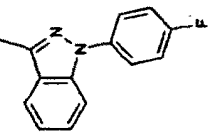
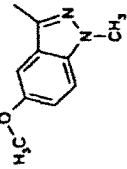
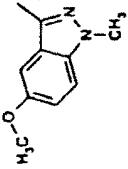
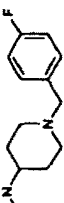
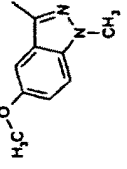
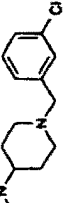
Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
833512	2,17	R,R	1	N		H	
833513	43,1	R,R	1	N		H	
833514	0,36	R,R	1	N		H	
833515	48,3	R,R	1	N		H	
833516	21,7	R,R	1	N		H	
833585ES	5,86	R,R	1	CH		H	
833625	22,2	R,R,R	1	N		H	

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
833626	2,17	R,R	1	N		H	
833627	1,63	R,R	1	N		H	
833628	95,82	R,R	1	N		H	
833629	2,69	R,R	1	N		H	
833630	52,09	R,R,R	1	N		H	
833631	31,3	R,R	1	N		H	

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
833632	4,06	R,R,R	1	N		H	
833686	7,22	R,R	1	CH		H	
833690	7,97	R,R	1	CH		H	
833692	72,9	R,R	1	CH		H	
833693	18,4	R,R	1	CH		H	
833694	46,9	R,R	1	CH		H	

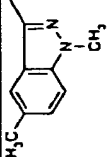
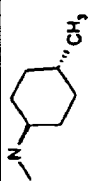
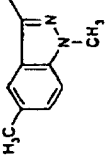
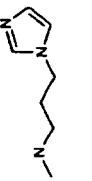
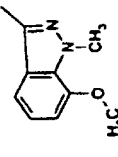
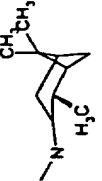
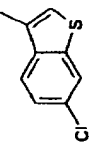
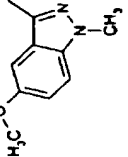
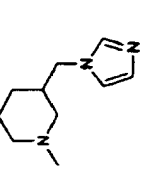
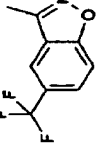
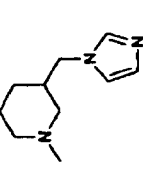
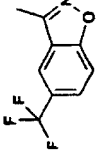
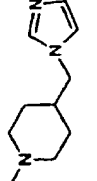
N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
833695	176	R,R	1	CH		H	
833696	268	R,R	1	CH		H	
833697	105	R,R	1	CH		H	
833698	134	R,R	1	CH		H	
833699	7,2	R,R	1	N		H	
833700	3,24	R,R	1	N		H	

N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
833701	1,28	R,R	1	N		H	
833702	0,495	R,R	1	N		H	
833703	1,92	R,R	1	CH		H	
833704	2,3	R,R	1	N		H	
833769	1,63	R,R	1	CH		H	
833821	6,91	R,R	1	N		H	

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
833822	0,64	R,R	1	N		H	
833823	0,637	R,R	1	N		H	
833834	0,333	R,R	1	N		H	
833835	0,499	R,R	1	N		H	
833836	1,36	R,R	1	N		H	

N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
833910	1,09	R,R, (R,S)	1	CH		H	
833911	1,26	R,R (R,S)	1	CH		H	
833934	0,633	R,R	1	CH		H	
833941	8,98	R,R	1	CH		H	
834003	3,51	R,R	1	CH		H	
834012	0,241	R,R	1	CH		H	
834015	1,24	R,R	1	CH		H	

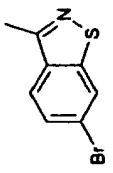
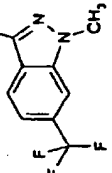
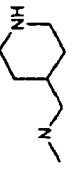
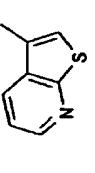
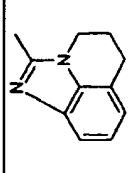
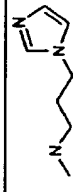
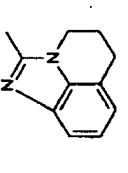
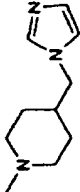
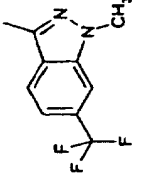
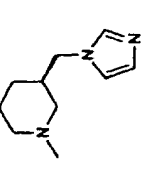
N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
834016	1,63	R,R	1	CH		H	
834017	1,62	R,R	1	CH		H	
834054	13,8	R,R	1	CH		H	
834055	62	R,R	1	CH		H	
834056	93,2	R,R	1	CH		H	
834057	89,4	R,R	1	CH		H	
834058	91,4	R,R	1	CH		H	

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
834059	2,76	R,R	1	CH		H	
834129	6,75	R,R	1	CH		H	
834171	65,2	R,R	1	CH		H	
834172	0,837	R,R	1	N		H	
834173	5,15	R,R (R,S)	1	N		H	
A002200835	0,4	R,R (R,S)	1	CH		H	
A002200836	1,51	R,R	1	CH		H	

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
A002200837	0,368	R,R	1	CH		H	
A002200838	0,807	R,R	1	CH		H	
A002243383	25,09	R,R	1	N		H	
A002243384	133,36	R,R	1	N		H	
A002287512	0,647	R,R (R,S)	1	CH		H	
A002287513	3,57	R,R	1	CH		H	
A002287764	0,48	R,R	1	CH		H	

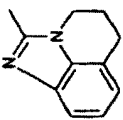
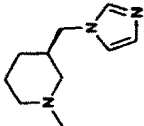
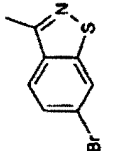
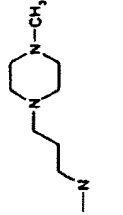
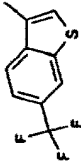
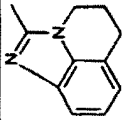
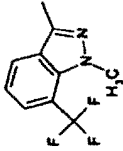
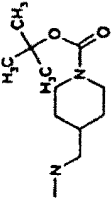
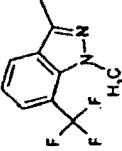
N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
A002287765	0,011	R,R	1	CH		H	
A002287766	126,3 l	R,R,S	1	CH		H	
A002328939	201,16	R,R	1	CH		H	
A002328940	26,8	R,R	1	CH		H	
A002328941	23,88	R,R	1	CH		H	
A002329092	321,2	R,R	1	CH		H	

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
A002329093	411,4	R,R	1	CH		H	
A002329094	7,08	R,R	1	CH		H	
A002329095	26,47	R,R	1	CH		H	
A002329097	101,2	R,R	1	CH		H	
A002329098	345,2	R,R	1	CH		H	
A002329099	2,06	R,R (R,S)	1	CH		H	

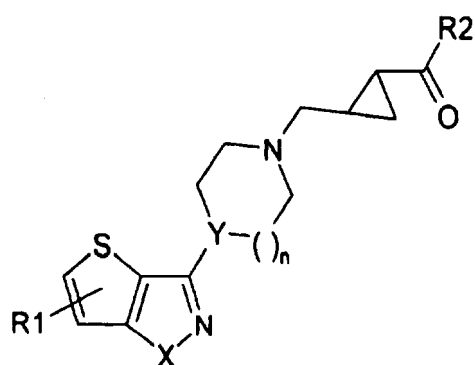
N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
A002329100	6,32	R,R	1	CH		H	
A002436288A	105,69	R,R	1	CH		H	
A002437094	91,93	R,R	1	N		H	
A002437350	16,2	R,R	1	N		H	
A002437351	32,68	R,R	1	N		H	
A002437353	0,937	R,R,S	1	CH		H	

N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
A002437354	1,03	R,R,S	1	CH		H	
A002437355	1,87	R,R,S	1	CH		H	
A002437357	14,03	R,R (R,S)	1	N		H	
A002437358	8,858	R,R (R,S)	1	N		H	
A002437359	0,541	R,R,S	1	CH		H	

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
A002437360	0,239	R,R,S	1	CH		H	
A002437517	10,51	R,R	1	CH		H	
A002437802	0,251	R,R,S	1	N		H	
A002438636	13,04	R,R,S	1	N		H	
A002438637	21,18	R,R,R	1	N		H	
A002438638	3,28	R,R,R	1	N		H	
A002438639	97,32	R,R	1	CH		H	

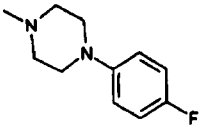
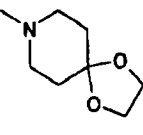
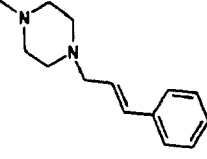
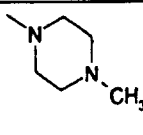
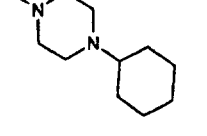
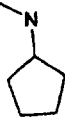
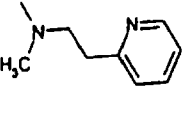
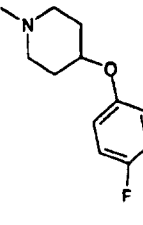
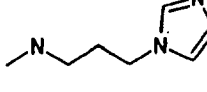
N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
A002438663	1,37	R,R,S	1	N		H	
A002438664	6,49	R,R	1	CH		H	
A002439099	4,91	R,R	1	N		H	
A002439100	551,94	R,R	1	N		H	
A002439258	34,08	R,R	1	CH		H	
A002439259	39,05	R,R	1	CH		H	

N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	R1	R2	R3
A002439260	0,303	R,R,S	1	CH		H	
A002439261	55,3	R,R	1	CH		H	
A002440433A	180,18	R,R	1	CH		H	
A002440437A	41,24	R,R	1	CH		H	
A002609935	0,142	R,R,S	1	CH		H	

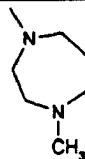
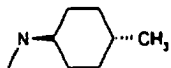
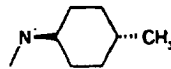
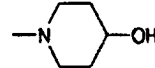
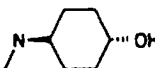
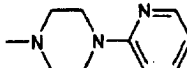
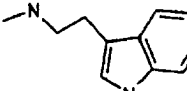
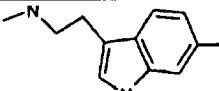
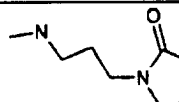
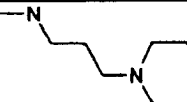
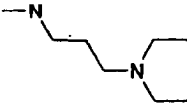


N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
827393	391	Racémico	O	CH	H	1	
827394	391	Racémico	O	CH	H	1	
827395	31,4	Racémico	O	CH	H	1	
827397	111	Racémico	O	CH	H	1	
829460	158	R,R	O	CH	H	1	
829461	306	R,R	O	CH	H	1	
829462	9,65	R,R, (R,S)	O	CH	H	1	
829463	4,76	Racémico	O	CH	H	1	
829464	22,4	R,R	O	CH	H	1	

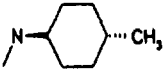
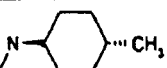
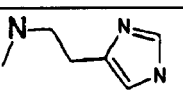
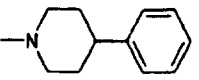
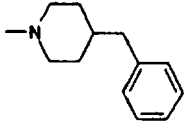
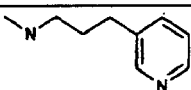
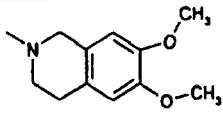
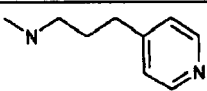
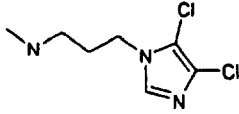
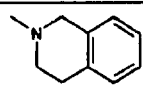
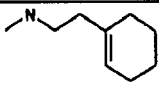
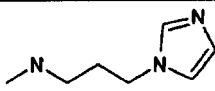
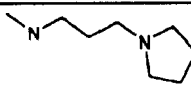
ES 2 317 116 T3

N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
829465	80,3	R,R	O	CH	H	1	
829466	24,8	R,R	O	CH	H	1	
829467	9,01	R,R	O	CH	H	1	
829590	109	Racémico	O	CH	H	1	
829591	72,4	Racémico	O	CH	H	1	
829592	42,3	Racémico	O	CH	H	1	
829593	350	Racémico	O	CH	H	1	
829594	364	Racémico	O	CH	H	1	
829595	201	Racémico	O	CH	H	1	
829596	4,41	R,R	O	CH	H	1	

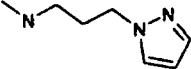
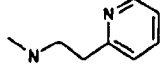
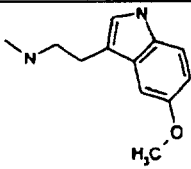
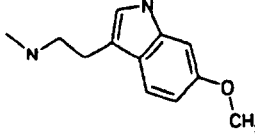
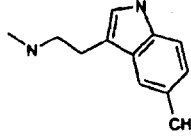
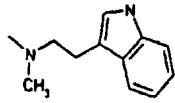
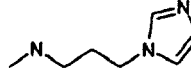
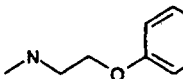
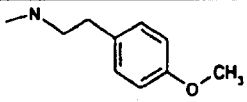
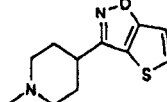
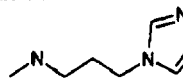
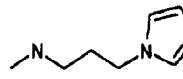
ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
829597	226	Racémico	O	CH	H	1	
830126	23,8	Racemato	O	N	H	2	
830127	1,66	Racemato	O	N	H	1	
830250	48,6	R,R	O	CH	H	1	
830251	11,4	R,R	O	CH	H	1	
830252	110	R,R	O	CH	H	1	
830827	9,85	R,R	O	CH	3-CH ₃	1	
830828	8,57	R,R	O	CH	H	1	-N-(CH ₂) ₃ -Ph
830829	5,3	R,R	O	CH	H	1	-N-(CH ₂) ₂ -Ph
830830	2,58	R,R	O	CH	H	1	
830831	3,19	R,R	O	CH	H	1	
830832	67,7	R,R	O	CH	H	1	
831045	335	R,R	O	CH	H	1	
831046	15,5	R,R	O	CH	H	1	
831047	2,87	R,R	O	CH	H	1	-N-(CH ₂) ₄ -Ph

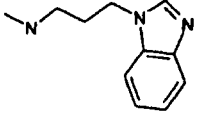
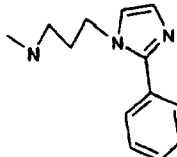
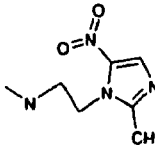
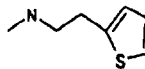
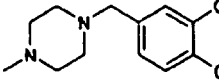
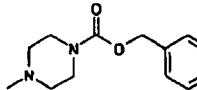
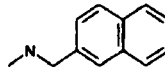
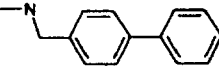
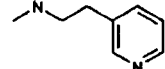
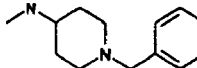
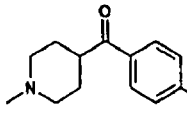
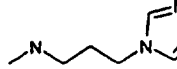
ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
831048	11,3	R,R	O	CH	H	1	-N-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂
831082	38,2	S,S	O	N	H	1	
831083	3,2	R,R	O	N	H	1	
831192	3,44	R,R	O	CH	H	1	
831193	,23,8	R,R	O	CH	H	1	
831194	5,06	R,R	O	CH	H	1	
831195	1,84	R,R	O	CH	H	1	
831196	7,81	R,R	O	CH	H	1	
831197	4,17	R,R	O	CH	H	1	
831198	1,76	R,R	O	CH	H	1	
831199	2,78	R,R	O	CH	H	1	
831215	5,92	R,R	O	CH	H	1	
831267	28,3	R,R	N-Ts	N	H	1	
831272	6,22	R,R	O	CH	H	1	

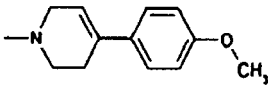
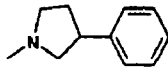
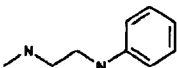
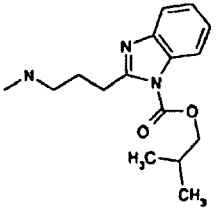
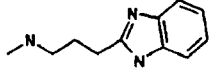
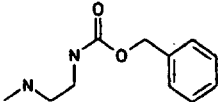
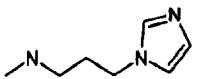
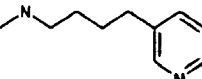
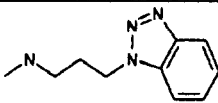
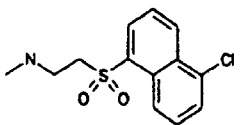
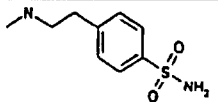
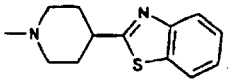
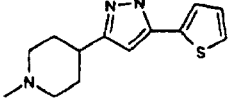
ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
831273	68,6	R,R	O	CH	H	1	
831274	17,4	R,R	O	CH	H	1	
831275	5,15	R,R	O	CH	H	1	
831276	3,85	R,R	O	CH	H	1	
831277	5,38	R,R	O	CH	H	1	
831278	18,1	R,R	O	CH	H	1	
831315	29,3	R,R	NH	N	H	1	
831343	13,7	R,R	O	CH	H	1	
831344	22,1	R,R	O	CH	H	1	
831345	34,4	R,R	O	CH	H	1	
831374	1,12	R,R	O	CH	CH ₃	1	
831375	2,9	R,R	O	CH	CH ₃	1	-N-(CH ₂) ₃ -Ph
831376	40,3	R,R	O	CH	H	1	

ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
831377	4,68	R,R	O	CH	H	1	
831378	35,6	R,R	O	CH	H	1	
831379	46,7	R,R	O	CH	H	1	
831385	22,7	Racémico	O	CH	H	1	
831390	0,861	Racémico	O	CH	H	1	
831453	18,3	Racémico	O	CH	H	1	
831454	1,86	Racémico	O	CH	H	1	
831455	6,79	Racémico	O	CH	H	1	
831456	6,21	Racémico	O	CH	H	1	
831457	1,83	Racémico	O	CH	H	1	
831458	7,43	Racémico	O	CH	H	1	
831493	4,95	R,R	O	N	H	1	
831494	28,3	R,R	O	N	H	1	-N-(CH ₂) ₃ -Ph

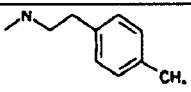
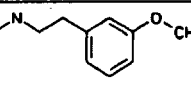
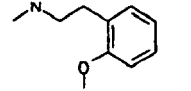
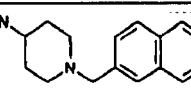
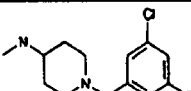
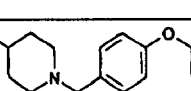
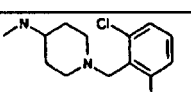
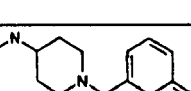
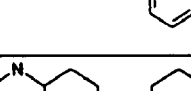
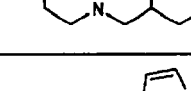
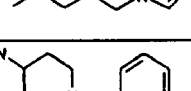
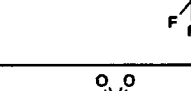
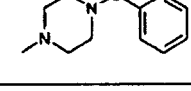
ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
831599	49,8	Racémico	O	CH	H	1	
831602	19,6	Racémico	O	CH	H	1	
831603	20,9	Racémico	O	CH	H	1	
831621	70,3	Racémico	O	CH	H	1	
831622	34,6	Racémico	O	CH	H	1	
831649	173	Racémico	O	CH	H	1	
831673	23,5	Racémico	N-Me	N	H	1	
831686	25,3	Racémico	O	CH	H	1	
831687	277	Racémico	O	CH	H	1	
831689	16,4	Racémico	O	CH	H	1	
831701	55,7	Racémico	O	CH	H	1	
831702	27,9	Racémico	O	CH	H	1	
831703	45	Racémico	O	CH	H	1	

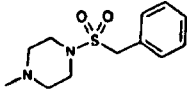
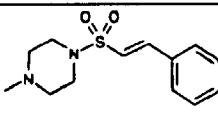
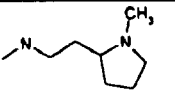
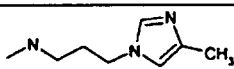
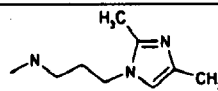
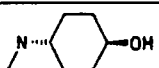
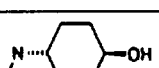
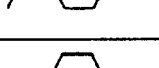
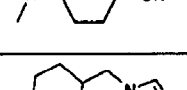
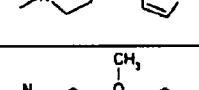
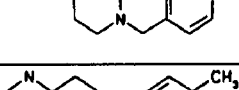
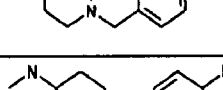
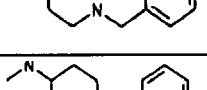
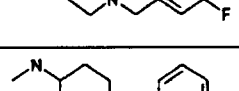
ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
831704	47,5	Racémico	O	CH	H	1	
831735	81,3	Racémico	O	CH	H	1	
831736	291	Racémico	O	CH	H	1	
831737	1,25	Racémico	O	CH	H	1	
831738	223	Racémico	O	CH	H	1	
831740	2,96	Racémico	O	CH	H	1	
831741	125	Racémico	O	CH	H	1	
831794	27,3	Racémico	O	CH	H	1	
831795	1,82	Racémico	O	CH	H	1	
831798	46,3	Racémico	O	CH	H	1	
831799	12,1	Racémico	O	CH	H	1	
831800	5	Racémico	O	CH	H	1	
831801	11,2	Racémico	O	CH	H	1	
831802	13,4	Racémico	O	CH	H	1	

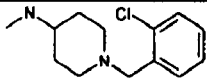
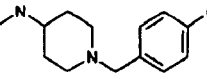
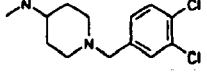
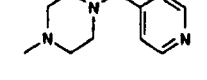
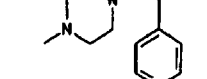
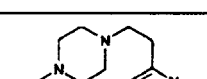
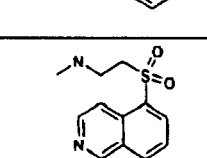
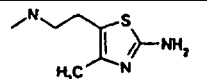
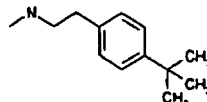
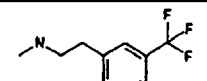
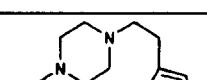
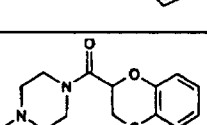
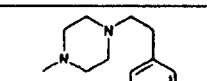
ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
831803	7,44	Racémico	O	CH	H	1	
831804	9,89	Racémico	O	CH	H	1	
831805	10,2	Racémico	O	CH	H	1	
831818	0,117	Racémico	O	CH	H	1	
831819	0,1	Racémico	O	CH	H	1	
831820	6,54	Racémico	O	CH	H	1	
831821	24,1	Racémico	O	CH	H	1	
831822	1,38	Racémico	O	CH	H	1	
831823	2,37	Racémico	O	CH	H	1	
831830	0,76	R,R	N-Me	N	H	1	
831831	6,31	Racémico	O	CH	H	1	
831835	234	Racémico	O	CH	H	1	
831836	94,3	Racémico	O	CH	H	1	

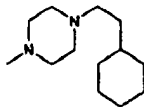
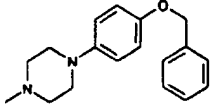
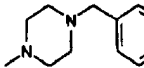
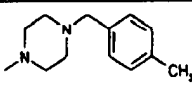
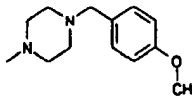
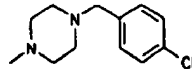
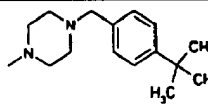
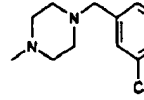
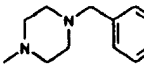
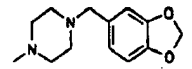
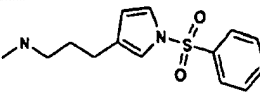
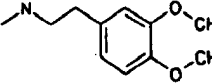
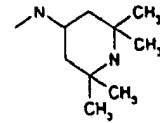
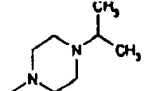
ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
831837	491	Racémico	O	CH	H	1	
831838	141	Racémico	O	CH	H	1	
831936	34,7	R,R, (R,S)	O	CH	H	1	
831937	35	R,R	O	CH	H	1	
831938	33	R,R	O	CH	H	1	
831951	36,7	R,R	N-Ts	N	H	1	
831954	15,6	R,R	O	CH	CH ₃	1	
831955	47,3	R,R	O	N	H	1	
831956DA	5,91	R,R	N-Me	N	H	1	
831957	63,2	R,R	O	CH	H	1	
831991	0,722	Racémico	O	CH	H	1	
831992	4,81	Racémico	O	CH	H	1	
831993	2,51	Racémico	O	CH	H	1	
831994	2,68	Racémico	O	CH	H	1	
831995	4,73	Racémico	O	CH	H	1	

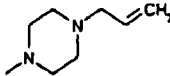
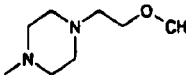
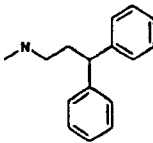
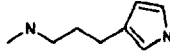
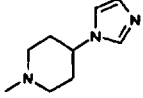
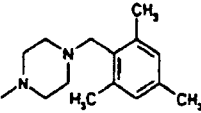
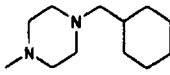
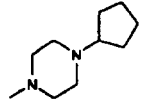
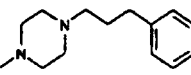
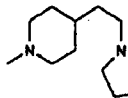
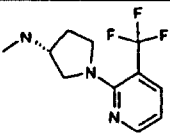
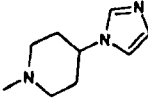
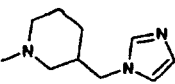
ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
831996	7,97	Racémico	O	CH	H	1	
831997	3,55	Racémico	O	CH	H	1	
831998	7,46	Racémico	O	CH	H	1	
831999	473	Racémico	O	CH	H	1	
832000	79,6	Racémico	O	CH	H	1	
832001	157	Racémico	O	CH	H	1	
832044	657	Racémico	O	CH	H	1	
832045	22	Racémico	O	CH	H	1	
832046	35,5	Racémico	O	CH	H	1	
832047	25,8	Racémico	O	CH	H	1	
832049	6,54	Racémico	O	CH	H	1	
832055	112	Racémico	O	CH	H	1	
832057	21,7	Racémico	O	CH	H	1	

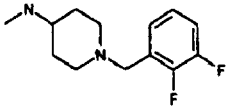
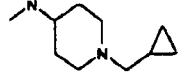
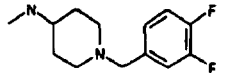
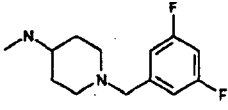
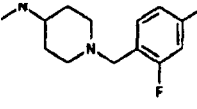
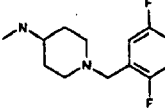
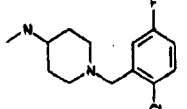
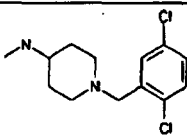
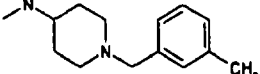
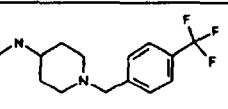
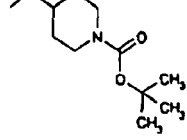
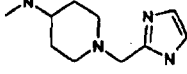
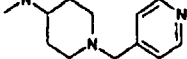
ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
832058	24,2	Racémico	O	CH	H	1	
832059	4,13	Racémico	O	CH	H	1	
832153	30,74	Racémico	O	CH	H	1	
832154	21,86	Racémico	O	CH	H	1	
832155	0,434	Racémico	O	CH	H	1	
832156	0,315	Racémico	O	CH	H	1	
832157	0,226	Racémico	O	CH	H	1	
832158	0,37	Racémico	O	CH	H	1	
832164	6,6	Racémico	O	CH	H	1	
832165	30,13	Racémico	O	CH	H	1	
832185	7,87	Racémico	O	CH	H	1	
832186	16,06	Racémico	O	CH	H	1	
832187	19,14	Racémico	O	CH	H	1	
832188	10,1	Racémico	O	CH	H	1	

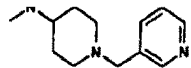
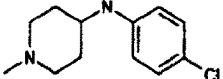
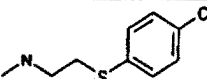
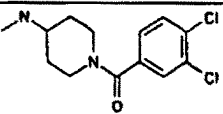
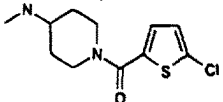
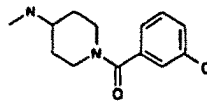
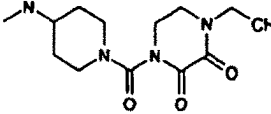
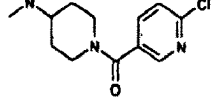
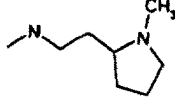
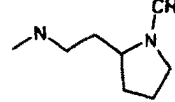
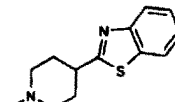
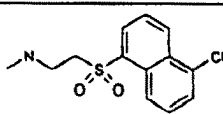
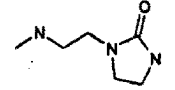
ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
832189	58,47	Racémico	O	CH	H	1	
832190	94,61	Racémico	O	CH	H	1	
832191	8,06	Racémico	O	CH	H	1	
832192	7,81	Racémico	O	CH	H	1	
832193	13,1	Racémico	O	CH	H	1	
832194	23	Racémico	O	CH	H	1	
832195	22,8	Racémico	O	CH	H	1	
832196	22,9	Racémico	O	CH	H	1	
832197	17,1	Racémico	O	CH	H	1	
832198	5,81	Racémico	O	CH	H	1	
832199	18,7	Racémico	O	CH	H	1	
832207	54,84	R,R	N-Me	N	H	1	
832269	5,1	R,R, (R,S)	O	CH	H	1	

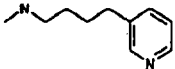
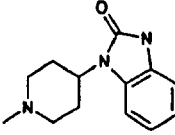
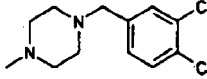
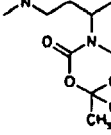
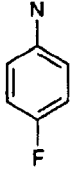
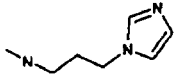
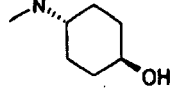
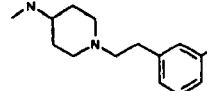
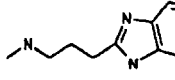
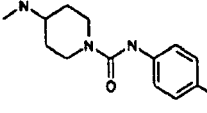
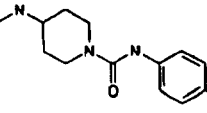
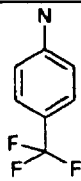
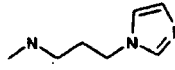
ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
832340	11,54	Racémico	O	CH	H	1	
832341	2,63	Racémico	O	CH	H	1	
832342	0,077	Racémico	O	CH	H	1	
832343	0,718	Racémico	O	CH	H	1	
832344	2,76	Racémico	O	CH	H	1	
832345	1,46	Racémico	O	CH	H	1	
832346	12,88	Racémico	O	CH	H	1	
832347	1,88	Racémico	O	CH	H	1	
832348	0,465	Racémico	O	CH	H	1	
832349	0,843	Racémico	O	CH	H	1	
832391	77,93	Racémico	O	CH	H	1	
832392	2,29	Racémico	O	CH	H	1	
832393	8,44	Racémico	O	CH	H	1	

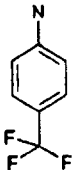
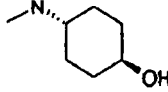
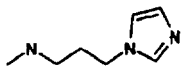
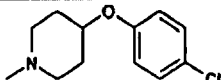
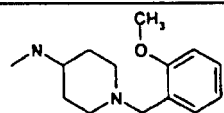
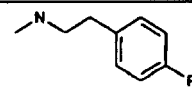
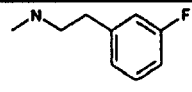
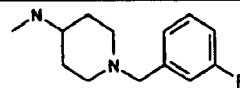
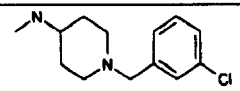
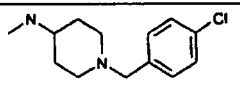
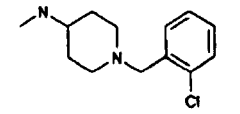
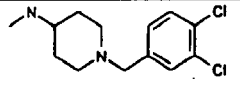
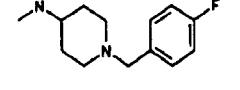
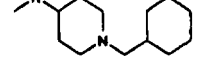
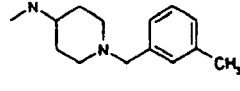
ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
832394	8,32	Racémico	O	CH	H	1	
832395	30,2	Racémico	O	CH	H	1	
832397	51,94	Racémico	O	CH	H	1	
832464	12,8	Racémico	O	CH	H	1	
832487	66,1	Racémico	O	CH	H	1	
832488	39,5	Racémico	O	CH	H	1	
832489	95	Racémico	O	CH	H	1	
832505	40,6	Racémico	O	CH	H	1	
832513	55,4	R,R (Isómero 1)	O	CH	H	1	
832514	114,6	S,S, (Isómero 2)	O	CH	H	1	
832527	45,4	R,R	O	CH	H	1	
832528	48,5	R,R	O	CH	H	1	
832529	145,6	R,R	O	CH	H	1	

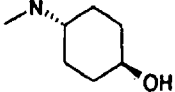
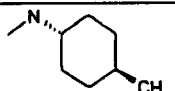
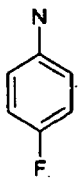
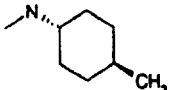
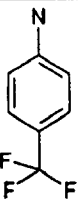
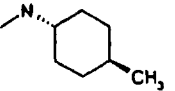
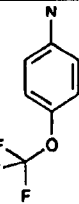
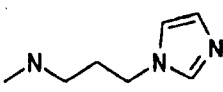
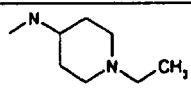
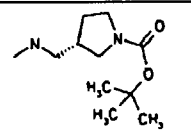
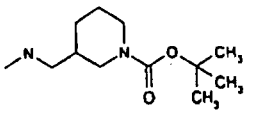
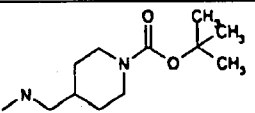
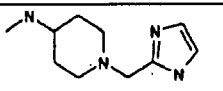
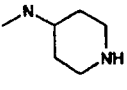
ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
832530	16	R,R	O	CH	H	1	
832531	67,67	R,R	O	CH	H	1	
832532	14,4	R,R	O	CH	H	1	
832533	4,12	R,R, (R,S)	O	CH	H	1	
832565	1,45	R,R		N	H	1	
832566	1,76	R,R		N	H	1	
832573FH	4,52	Racémico	O	CH	H	1	
832574FH	57,34	R,R	O	CH	H	1	
832575ES	4,06	Racémico	O	CH	H	1	
832576ES	17,5	Racémico	O	CH	H	1	
832634	7,63	R,R		N	H	1	

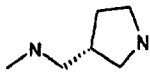
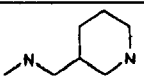
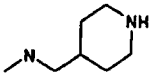
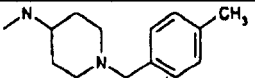
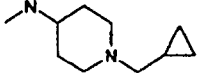
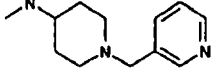
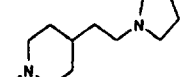
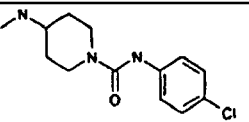
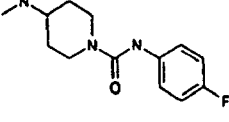
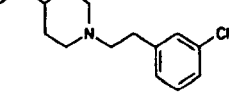
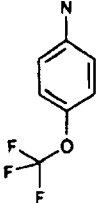
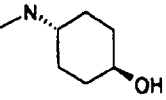
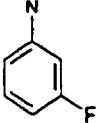
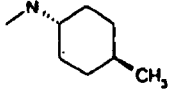
ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
832648	20,8	R,R		N	H	1	
832692	7,29	R,R	N-Ph	N	H	1	
832723	54	R,R	O	CH	H	1	
832724	1,44	R,R	O	CH	H	1	
832725	4,22	R,R	O	CH	H	1	
832726	7,05	R,R	O	CH	H	1	
832727	1,19	R,R	O	CH	H	1	
832728	3,12	R,R	O	CH	H	1	
832729	1,67	R,R	O	CH	H	1	
832730	3,62	R,R	O	CH	H	1	
832731	0,699	R,R	O	CH	H	1	
832732	0,74	R,R	O	CH	H	1	
832733	0,656	R,R	O	CH	H	1	
832788	1,84	R,R	O	CH	H	1	

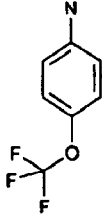
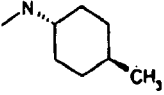
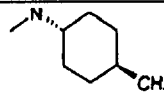
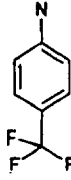
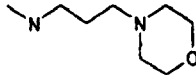
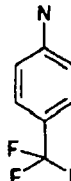
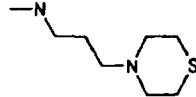
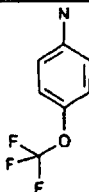
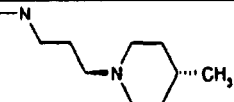
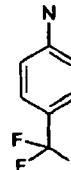
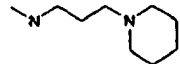
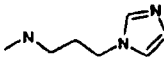
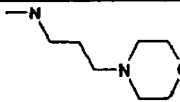
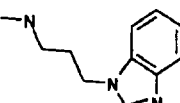
ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
832816	2,57	R,R	N-Ph	N	H	1	
832849	1,12	R,R	N-Ph	N	H	1	
832850	0,264	R,R		N	H	1	
832881	37,86	R,R		N	H	1	
833333	8,11	R,R		N	H	1	
833372	1,04	Racémico	O	CH	H	1	
833373	65,46	R,R,S	O	CH	H	1	
833374	30,6	R,R (R,S)	O	CH	H	1	
833375	24,2	R,R	O	CH	H	1	
833382	2,32	R,R	O	CH	H	1	
833383	2,57	R,R	O	CH	H	1	

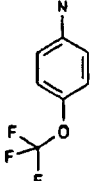
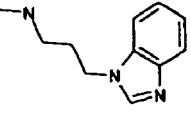
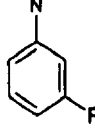
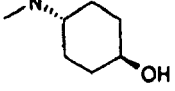
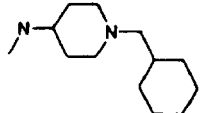
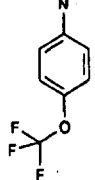
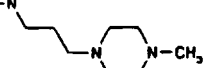
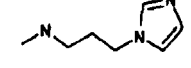
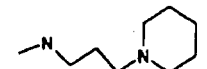
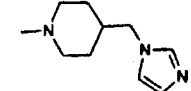
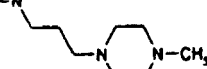
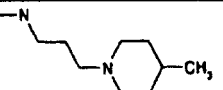
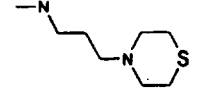
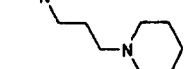
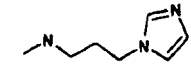
ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
833384	5,68	R,R,R	O	CH	H	1	
833385	3,31	R,R (R,S)	O	CH	H	1	
833386	36,46	R,R	O	CH	H	1	
833482	0,962	R,R	O	CH	H	1	
833483	0,93	R,R	O	CH	H	1	
833485	2,99	R,R	O	CH	H	1	
833509	41,53	R,R	O	CH	H	1	
833714	4,16	R,R	O	CH	H	1	
833715	5,7	R,R	O	CH	H	1	
833748	1,38	R,R	O	CH	H	1	
833855	12,4	R,R		N	H	1	
833856	3,01	R,R		N	H	1	

ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
833876	50,3	R,R		N	H	1	
833909	1,86	R,R	N-Ph	CH	H	1	
834205	90,47	R,R		N	H	1	
834206	88,82	R,R		N	H	1	
834207	71,4	R,R		N	H	1	
A002201942	30,2	R,R		N	H	1	
A002202401	205,3	R,R	N-(CH ₂) ₃ - CH ₃	N	H	1	
A002202402	47,33	R,R	N-Me	N	H	1	
A002202403	86,78	R,R	N-Me	N	H	1	

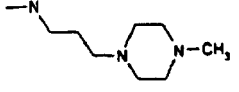
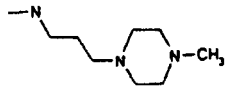
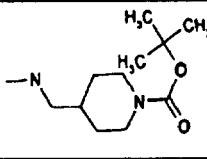
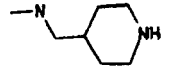
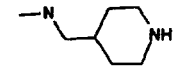
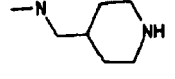
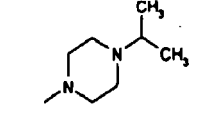
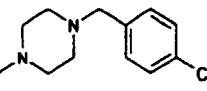
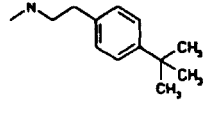
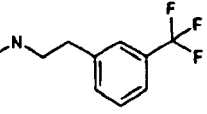
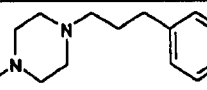
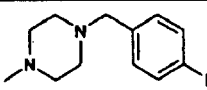
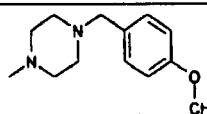
ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
A002243385	660,86	R,R		N	H	1	
A002243404	492,34	R,R		N	H	1	
A002287757	2,41	R,R	N-Me	N	H	1	
A002287758	139,32	R,R		N	H	1	
A002287767	3,3	R,R	N-CH ₂ -CF ₃	CH	H	1	
A002328969	137,1	R,R	N-CH ₂ -CF ₃	CH	H	1	
A002328970	36,2	R,R	N-CH ₂ -CF ₃	CH	H	1	
A002329040	159,9	R,R	N-Me	N	H	1	
A002350369	100,28	R,R	N-Me	N	H	1	
A002350370	81,25	R,R	N-Me	N	H	1	
A002436290	520,47	R,R	N-Me	CH	H	1	
A002436291	0,629	R,R	N-Me	CH	H	1	

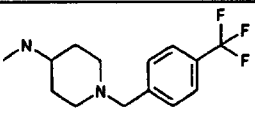
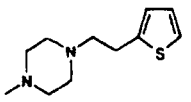
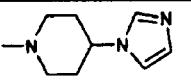
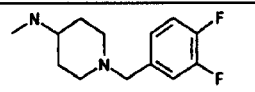
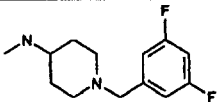
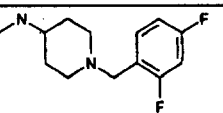
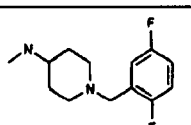
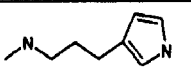
ES 2 317 116 T3

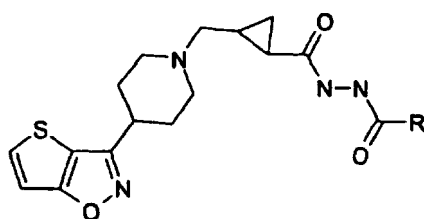
Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
A002436292	128,56	R,R	N-Me	CH	H	1	
A002436428	2,17	R,R	N-Me	N	H	1	
A002436429	4,16	R,R	N-Me	N	H	1	
A002437082	9,23	R,R		N	H	1	
A002437083	11,03	R,R		N	H	1	
A002437084	7,105	R,R		N	H	1	
A002437352	1,22	R,R,S	N-Me	CH	H	1	
A002438640	104,16	R,R	N-Me	CH	H	1	
A002438641	62,76	R,R	N-Me	CH	H	1	
A002439262	28,3	R,R	N-Ph	CH	H	1	

ES 2 317 116 T3

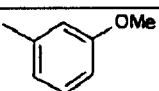
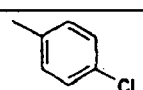
Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
A002439263	30,6	R,R	N-Ph	CH	H	1	
A002439265	87,98	R,R	N-CH ₂ -CF ₃	CH	H	1	
A002439266	66,04	R,R	N-CH ₂ -CF ₃	CH	H	1	
A002440434A	462,13	R,R	N-Me	CH	H	1	
A002440435A	304,55	R,R	N-CH ₂ -CF ₃	CH	H	1	
A002440436A	11,38	R,R	-N-Ph	CH	H	1	
833127	79,63	R,R	O	CH	H	1	
833128	28,69	R,R	O	CH	H	1	
833129	95,34	R,R	O	CH	H	1	
833130	8,85	R,R	O	CH	H	1	
833131	16,8	R,R	O	CH	H	1	
833132	107,5	R,R	O	CH	H	1	
833133	113,7	R,R	O	CH	H	1	

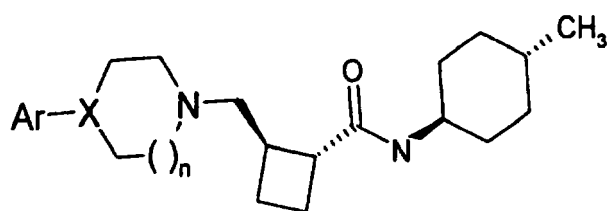
ES 2 317 116 T3

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	n	R2
833160	2,09	R,R	O	CH	H	1	
833163	17,5	R,R	O	CH	H	1	
833164	52,55	R,R	O	CH	H	1	
833165	1,07	R,R	O	CH	H	1	
833166	1,72	R,R	O	CH	H	1	
833167	1,57	R,R	O	CH	H	1	
833168	3,11	R,R	O	CH	H	1	
834126	4,9	R,R	N-Bn	N	H	1	

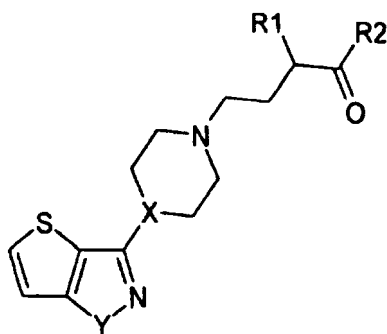


(Todos los compuestos racémicos)

Nº MDL	Ki de D3 (nM)	R
831452	115	Bn
831811	819	
831812	453	

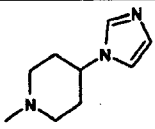
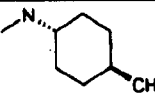


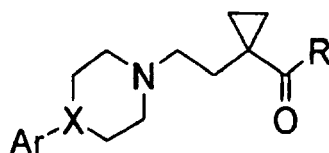
Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	n	X	Ar
829997*	10,4	Racémico	2	N	
829830	65,3	Racémico	1	CH	
829996	277	Racémico	1	N	
830000*	286	Racémico	2	N	
* = Ejemplo comparativo					

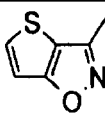
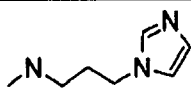
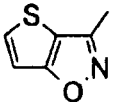
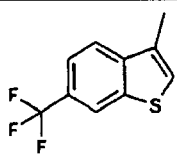
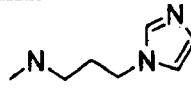
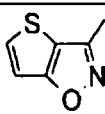
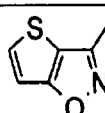
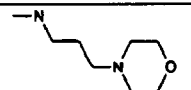
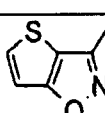
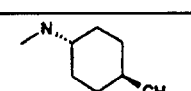
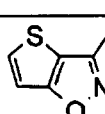
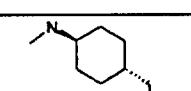


Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	R2
830557*	97,4	S	CH	O	OH	
830558*	34,2	R	CH	O	OH	
830573*	547	R	CH	O	OH	

ES 2 317 116 T3

N° MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	Y	R1	R2
832212*	301,8	n.a.	N	O	H	
A002201941*	119	n.a.	N	N-CH ₃	H	
* = Ejemplo comparativo						

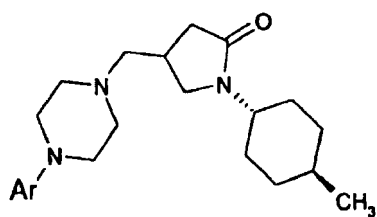


N° MDL	Ki de D3 (nM)	X	Ar	R
832171	4,9	CH		
832180	91	CH		-NH-(CH ₂) ₂ -Ph
832231	6,93	N		
832239	206,8	CH		
832240	185,96	CH		
832241 A	51,8	CH		
832242A	436,2	CH		

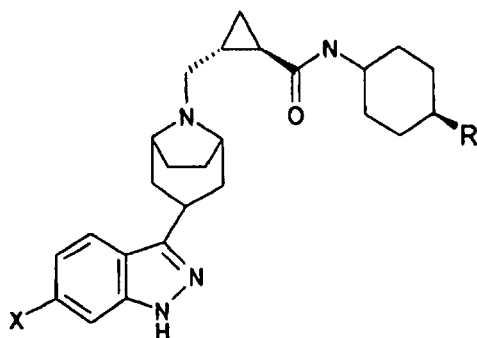
ES 2 317 116 T3

N° MDL	Ki de D3 (nM)	X	Ar	R
832317	943	CH		
832517	172,58	N		
832518	98,2	N		
832519	97,51	N		-NH-(CH ₂) ₂ -Ph
832520	140,93	N		
833330	72,69	CH		
833365	166,4	CH		
833378	23,7	CH		
833475	22,45	N		
833476	131,37	CH		

ES 2 317 116 T3



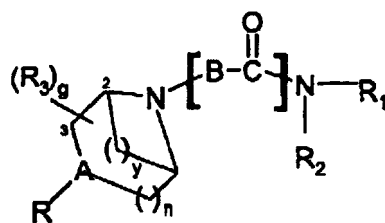
Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	Ar
832831DA	153,74	Racémico	
833953A	88,82	Racémico	



Nº MDL	Ki de D3 (nM)	Quiralidad	X	R
830115	45,3	Racémico	H	Me
830130	6,68	Racémico	F	Et

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



donde

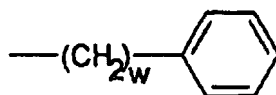
A es CH o N;

n es 1;

y es 0;

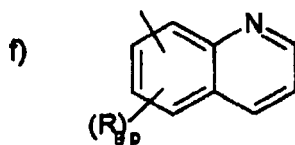
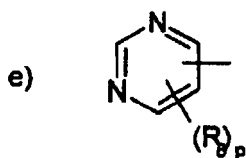
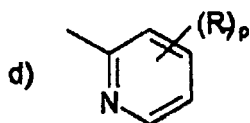
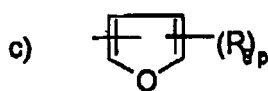
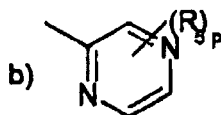
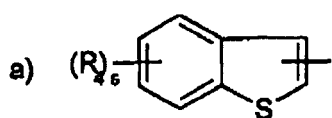
g es 1 ó 2;

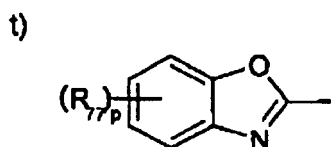
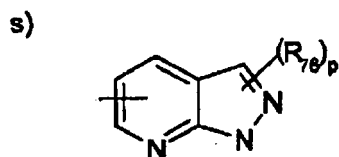
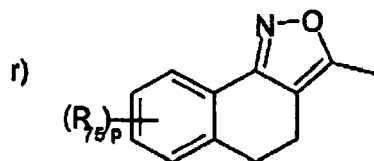
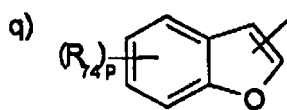
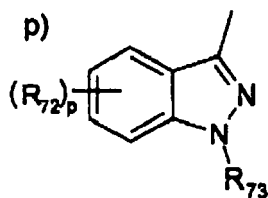
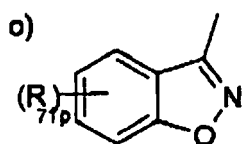
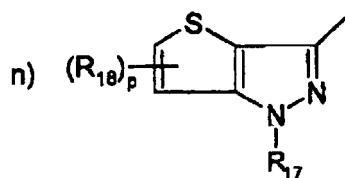
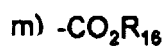
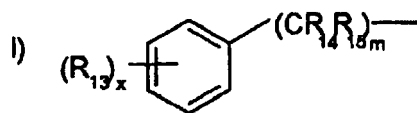
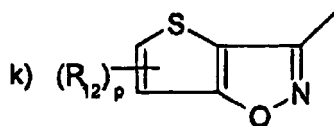
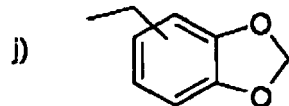
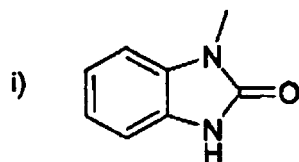
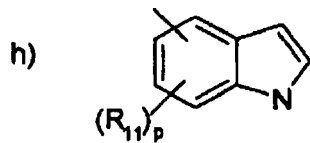
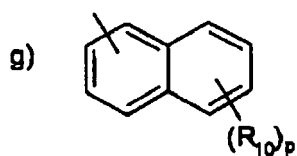
cada R₃ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o

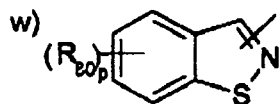
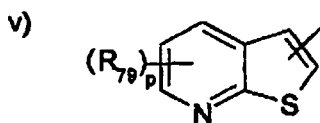
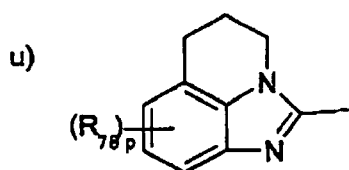


donde w es 1, 2 ó 3;

R se selecciona del grupo consistente en (a) - (w):







donde

cada uno de R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{18} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , halógeno, trifluorometilo, $-CO_2$ -alquilo C_1-C_6 o $-CH_2O$ -alquilo C_1-C_6 ;

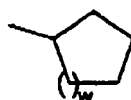
cada uno de R_{71} , R_{72} , R_{74} y R_{60} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, trifluorometilo,

$-CO_2$ -alquilo C_1-C_6 o

$-CH_2O$ -alquilo C_1-C_8 ;

R_{73} es hidrógeno, alquilo, piridilo, bencilo, $-CH_2CF_3$,

$-CO_2$ -alquilo C_1-C_6 , fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi o R_{73} es



donde w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

cada R_{75} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

cada R_{76} es hidrógeno, halógeno, $-CN$ o alquilo C_1-C_6 ;

cada R_{77} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

cada R_{78} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

cada R_{79} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

p , s y x son 0, 1 ó 2;

cada R_{13} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , halógeno, bencilo, trifluorometilo, alcoxi C_1-C_6 , nitro, $-CN$ o $-CO$ -alquilo C_1-C_6 ;

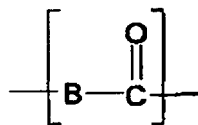
R_{16} es alquilo C_1-C_6 ;

cada R_{14} y R_{15} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_{17} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , Ar , $-COAr$, $-CONHAr$ o $-SO_2-Ar$, donde Ar es un grupo fenilo que está opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , halógeno, trifluorometilo, alcoxi C_1-C_6 , nitro, CN y CO -alquilo C_1-C_6 ; y

m es 0, 1 ó 2;

5



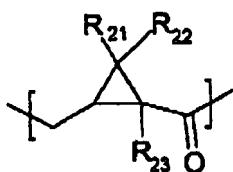
10

representa un grupo seleccionado de (b) - (f):

15

(b)

20



25

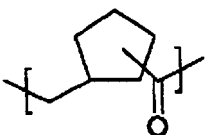
(c)

30



35

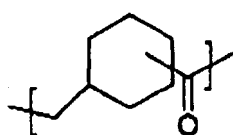
(d)



40

(e)

45



50

(f)

55



donde

60

cada uno de R_{21} , R_{22} y R_{23} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_3 lineal;

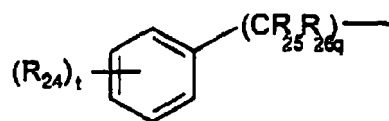
R_1 es

65

a) hidrógeno;

b) alquilo C_1 - C_6 opcionalmente mono- o disustituido con hidróxi; o

c)



donde

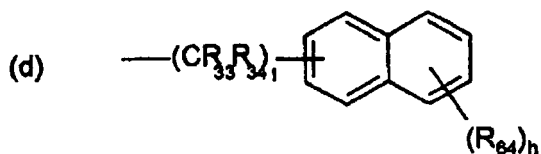
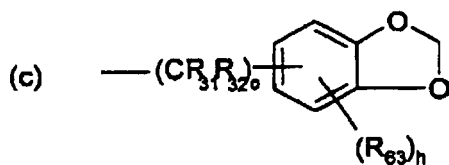
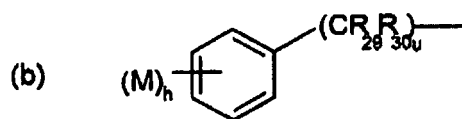
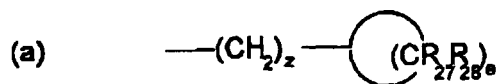
cada uno de R_{24} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

cada uno de R_{25} y R_{26} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

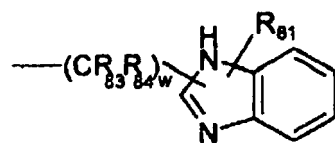
t es 0 ó 1; y

q es 0 ó 1;

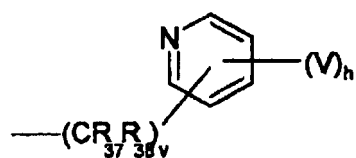
R_2 es un grupo seleccionado de (a) - (jj):



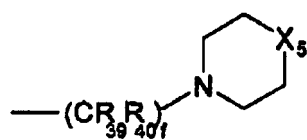
(f)



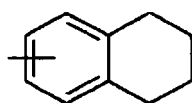
(g)



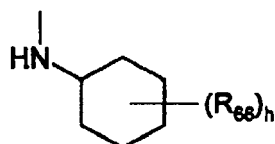
(h)



(i)



(j)



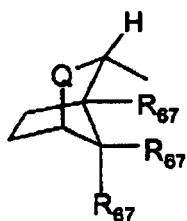
(k)



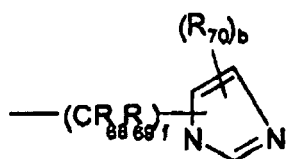
(l)



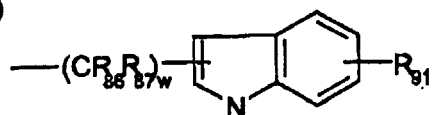
(m)



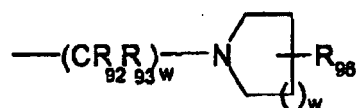
(n)



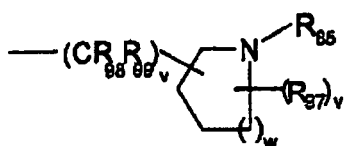
o)



p)



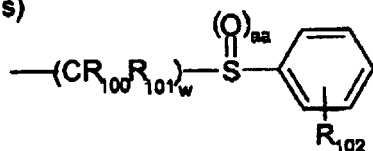
q)



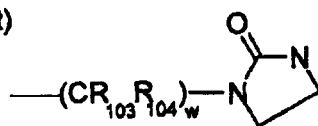
r)



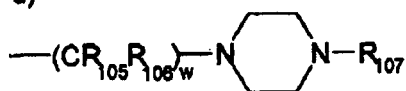
s)



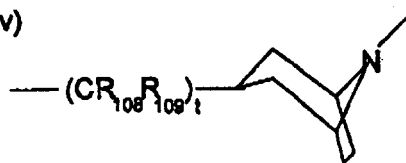
t)



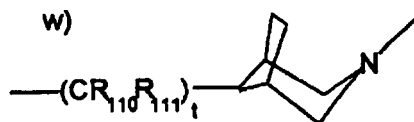
u)



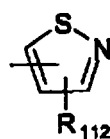
v)

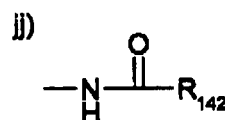
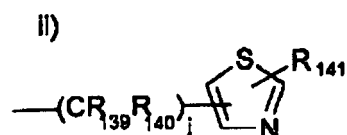
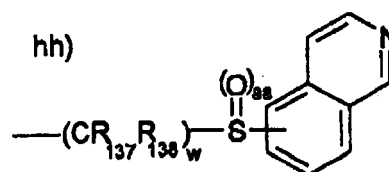
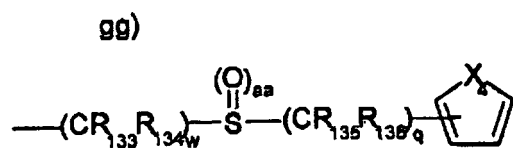
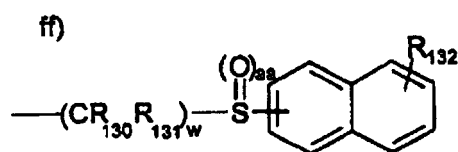
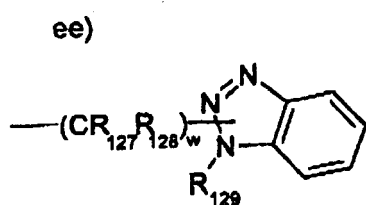
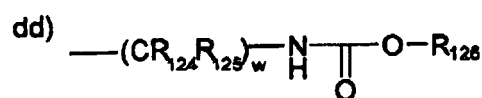
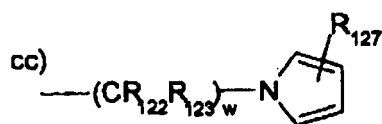
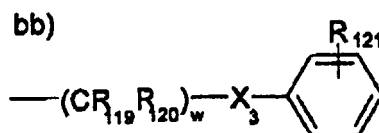
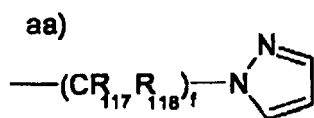
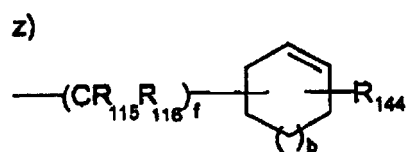
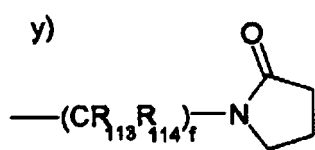


w)



x)





donde

cada uno de R_{27} y R_{28} se selecciona independientemente de:

(1) hidrógeno;

ES 2 317 116 T3

(2) alquilo C₁-C₆;

(3) alcoxi C₁-C₆;

(4) -CO₂-R₄₃ donde R₄₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

(5) hidroxil;

(6) -(CH₂)_a-OR₄₄ donde a es 1, 2 ó 3 y R₄₄ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

(7) -(CO)-NR₄₅R₄₆

donde cada uno de R₄₅ y R₄₆ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₂, o R₄₅ y R₄₆ tomados juntos forman un anillo monocíclico de 5 miembros;

z es 0 ó 1;

e es 2, 3, 4, 5, 6 ó 7;

h es 0, 1, 2 ó 3;

u es 0, 1, 2, 3 ó 4;

o es 0 ó 1;

l es 0 ó 1;

j es 0, 1, 2 ó 3;

v es 0, 1, 2, 3 ó 4;

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

f es 1, 2, 3 ó 4;

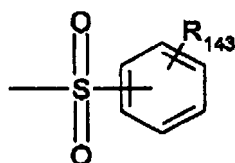
t es 0, ó 1 como se ha definido antes en la presente;

b es , 0, 1 ó 2;

q es 0, ó 1 como se ha definido antes en la presente;

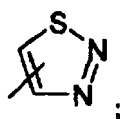
aa es 0 ó 2;

X es O, S o NR₉₀ donde R₉₀ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o



donde R₁₄₃ es hidrógeno o alquilo;

cada uno de M y V es un grupo seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, hidroxil, fenilo, fenoxil, -SO₂NH₂ o



o

ES 2 317 116 T3

-NR₄₈R₄₉ donde cada uno de R₄₈ y R₄₉ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₂;

cada uno de R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉, R₄₀, R₆₈ y R₆₉ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₂₉, R₃₀ es independientemente hidrógeno, fenilo o alquilo C₁-C₆;

cada uno de R₈₃, R₈₄, R₈₆, R₈₇, R₈₈, R₈₉, R₉₂, R₉₃, R₉₈, R₉₉, R₉₄, R₉₅, R₁₀₀, R₁₀₁, R₁₀₃, R₁₀₄, R₁₀₅, R₁₀₆, R₁₀₈, R₁₀₉, R₁₁₀, R₁₁₁, R₁₁₃, R₁₁₄, R₁₁₅, R₁₁₆, R₁₁₇, R₁₁₈, R₁₁₉, R₁₂₀, R₁₂₂, R₁₂₃, R₁₂₄, R₁₂₅, R₁₂₇, R₁₂₈, R₁₃₀, R₁₃₁, R₁₃₃, R₁₃₄, R₁₃₅, R₁₃₆, R₁₃₇, R₁₃₈, R₁₃₉ y R₁₄₀ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada uno de R₆₃, R₆₄ y R₆₅ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

cada R₆₆ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

Q es CH₂, CHOH o C=O;

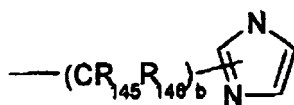
X₅ es O o S;

cada uno de R₆₇ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₇₀ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, nitro o un grupo fenilo opcionalmente monosustituido con alquilo C₁-C₆, halógeno o trifluorometilo;

R₈₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o -CO₂-alquilo C₁-C₆;

R₉₁ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; R₉₆ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o



donde cada uno de R₁₄₅ y R₁₄₈ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y b es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

R₉₇ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₁₀₂ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R₁₀₇ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₁₂₁ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R₁₂₇ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₁₂₆ es alquilo C₁-C₆ o bencilo;

R₁₂₉ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₁₃₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi C₁-C₆;

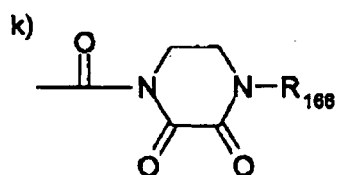
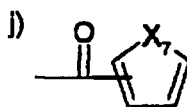
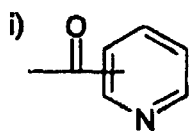
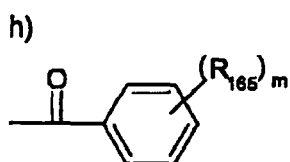
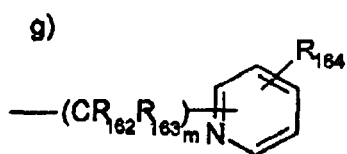
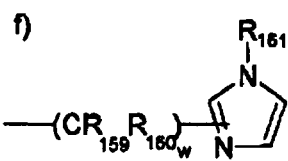
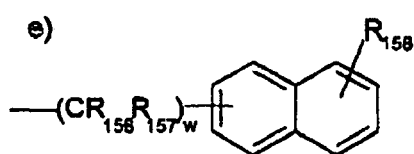
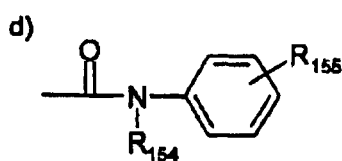
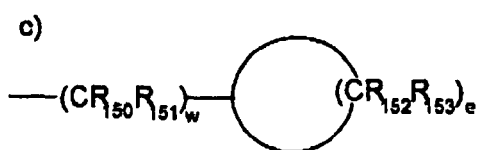
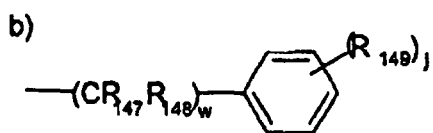
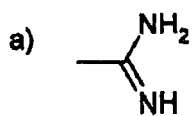
X₃ es O o -NR₁₂₇ donde R₁₂₇ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

X₄ es O, S o -NR₁₄₃ donde R₁₄₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₁₄₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o amino;

R₁₄₂ es bencilo o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi C₁-C₆; R₁₄₄ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₈₅ es hidrógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, -CO₂-alquilo C₁-C₆, C(O)-alquilo C₁-C₆ o un grupo seleccionado de los siguientes:



ES 2 317 116 T3

donde

j es 0, 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

5 w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

m es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

e es 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 como se ha definido antes en la presente;

10 cada uno de R_{147} , R_{148} , R_{150} , R_{151} , R_{152} , R_{153} , R_{156} , R_{157} , R_{159} , R_{160} , R_{162} y R_{163} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_{149} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , fenoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;

15 R_{155} es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_{158} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

20 R_{161} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_{164} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 o trifluorometilo;

R_{165} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o halógeno;

25 X_7 es O o S o $-NR_{167}$ donde R_{167} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_{166} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

30 o R_1 y R_2 están unidos formando un anillo saturado monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros, y en el que el anillo está opcionalmente mono- o disustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente de:

(1) alquilo C_1-C_6 ;

35 (2) $-CO_2-(alquilo\ C_1-C_6)$;

(3) $-NR_{50}R_{51}$ donde cada uno de R_{50} y R_{51} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o un grupo fenilo que está opcionalmente mono o disustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , halógeno o trifluorometilo;

40 (4) $-C(O)fenilo$ donde el grupo fenilo está opcionalmente mono o disustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , halógeno o trifluorometilo;

45 (5) $-(CH_2)_mOR_{52}$ donde R_{52} es hidrógeno o alquilo C_1-C_2 o un grupo fenilo que está opcionalmente mono o disustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , halógeno o trifluorometilo, y m es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

(6) $-NR_{54}-COR_{53}$ donde R_{54} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 y R_{53} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

50 (7) $=O$;

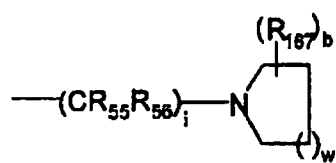
(8) $-CN$;

55

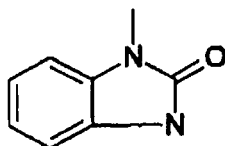
60

65

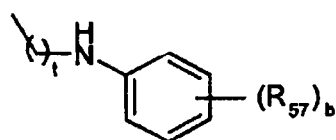
(9)



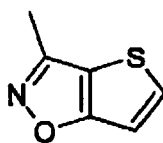
(10)



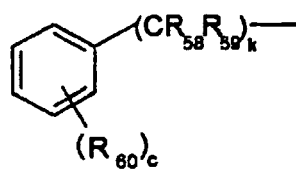
(11)



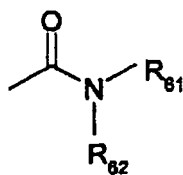
(12)



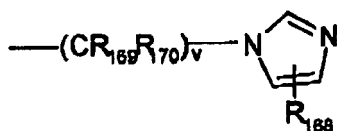
(13)



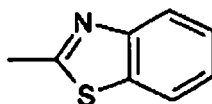
(14)



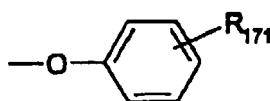
(15)



(16)



(17)



donde

b es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

t es 0, ó 1 como se ha definido antes en la presente;

i es 0, 1 ó 2;

v es 0, 1, 2, 3 ó 4 como se ha definido antes en la presente;

k es 0 ó 1 como se ha definido antes en la presente;

c es 0, 1 ó 2;

R₁₆₇ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada uno de R₅₅, R₅₆, R₅₈, R₅₉, R₁₆₉ y R₁₇₀ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₅₇ es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;

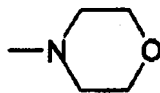
cada R₆₀ es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;

cada uno de R₆₁ y R₆₂ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₁₆₈ es hidrógeno, tienilo o furanilo;

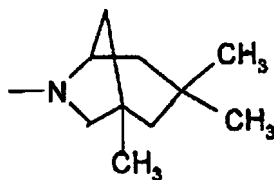
R₁₇₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi;

o R_1 y R_2 están unidos juntos formando un grupo de fórmula X;



(X)

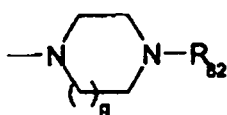
o R_1 y R_2 están unidos juntos formando el grupo de fórmula (Y);



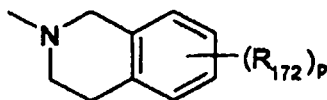
(Y)

o R_1 y R_2 están unidos juntos formando cualquiera de los siguientes grupos:

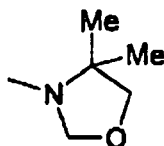
(a)



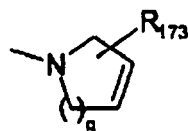
(b)



(c)



(d)



(e)



donde

g es 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

p es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

R_{172} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

R_{173} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o fenilo opcionalmente mono o disustituido con alquilo C_1-C_6 o halógeno; y

R_{82} es un sustituyente seleccionado de los siguientes grupos:

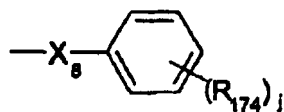
(a) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxilo;

(b) alqueno C_1-C_6 ;

(c) alcoxi C_1-C_6 ;

(d) $-(\text{CH}_2)\text{O}$ -alquilo C_1 - C_6 ;

(e)

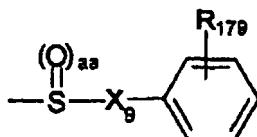


donde

X_8 es $-(\text{CR}_{175}\text{R}_{176})_h-$ o $-(\text{CR}_{177}=\text{CR}_{188})-$

donde cada R_{174} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , halógeno, trifluorometilo, alcoxi C_1 - C_6 o benciloxi; h es 0, 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente; cada uno de R_{175} , R_{176} , R_{177} y R_{178} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ; y j es 0, 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

(f)



donde

X_8 es $-(\text{CR}_{180}\text{R}_{181})_j-$

o

$-(\text{CR}_{184}\text{R}_{185}\text{R}_{186}=\text{CR}_{187})-$ o

$-(\text{CR}_{182}=\text{CR}_{183})-$

donde

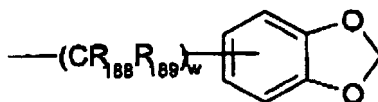
aa es 0 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

R_{179} es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , halógeno, trifluorometilo, alcoxi C_1 - C_6 , benciloxi o fenilo;

cada uno de R_{180} , R_{181} , R_{182} , R_{183} , R_{184} , R_{185} , R_{186} y R_{187} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ;

j es 0, 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

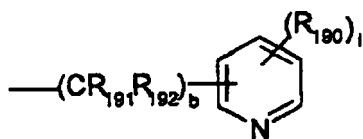
(g)



donde w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

cada uno de R_{188} y R_{189} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ;

(h)



donde

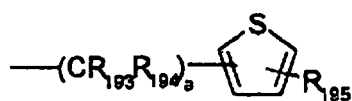
i es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

cada uno de R_{190} es independientemente hidrógeno, alquilo o halógeno;

b es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

cada uno de R_{191} y R_{192} es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

(i)



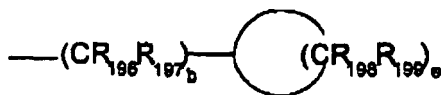
donde

a es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

cada uno de R_{193} y R_{194} es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R_{195} es hidrógeno, halógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

(j)



donde

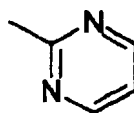
e es 2, 3, 4, 5 ó 6 como se ha definido antes en la presente;

b es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

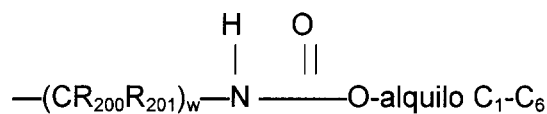
cada uno de R_{196} y R_{197} es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

cada uno de R_{198} y R_{199} es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

(k)



(l)



donde

cada uno de R_{200} y R_{201} es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

(m)

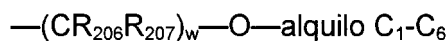


donde

cada uno de R_{202} , R_{203} , R_{204} y R_{205} es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

(n)



donde

alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está opcionalmente sustituido con hidroxilo;

cada uno de R_{206} y R_{207} es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

(o)

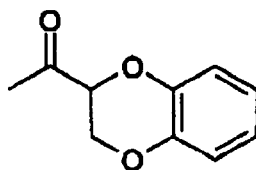


donde

cada uno de R_{208} , R_{209} , R_{210} y R_{211} es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

(p)



2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es un grupo (a).

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R_4 es halógeno o CF_3 .

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R_2 es un grupo (a).

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que z es 0 ó 1; e es 5 y cada uno de R_{27} y R_{28} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

6. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R_2 es un grupo (b).

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que M es hidrógeno, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y u es 0 ó 1.

ES 2 317 116 T3

8. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R₂ es un grupo (n).
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R₇₀ es hidrógeno y f es 3.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es un grupo (k).
11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R₁₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o -CH₂O-alquilo C₁-C₆.
12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R₂ es un grupo (a).
13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que z es 0 ó 1: e es 5 y cada uno de R₂₇ y R₂₈ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.
14. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R₂ es un grupo (b).
15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que M es hidrógeno, alcoxi C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ y u es 0 ó 1.
16. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R₂ es un grupo (n).
17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que R₇₀ es hidrógeno y f es 3.
18. El compuesto de la reivindicación 1 que es (*trans*-4-etilciclohexil)-amida del ácido 2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-*trans*-ciclopropanocarboxílico.
19. El compuesto de la reivindicación 1 que es (*trans*-4-etil-ciclohexil)-amida del ácido 2-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico.
20. El compuesto de la reivindicación 1 que es (*trans*-4-etilciclohexil)-amida del ácido 2-[4-(cloro-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico.
21. El compuesto de la reivindicación 1 que es (*trans*-4-etilciclohexil)-amida del ácido 2-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico.
22. El compuesto de la reivindicación 1 que es (*trans*-4-metilciclohexil)-amida del ácido 2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico.
23. El compuesto de la reivindicación 1 que es (*trans*-4-metilciclohexil)-amida del ácido 2-(4-tieno[2,3-*d*]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico.
24. El compuesto de la reivindicación 1, que es (*trans*-4-etilciclohexil)-amida del ácido 2-[4-o-tolil-piperazin-1-ilmetil]-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico.
25. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 2-(4-tieno[2,3-*d*]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico.
26. El compuesto de la reivindicación 1 que es (*trans*-4-metilciclohexil)-amida del ácido 2-(4-tieno[2,3-*d*]isoxazol-3-il-piperazin-1-ilmetil)-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico.
27. El compuesto de la reivindicación 1 que es (*trans*-4-metilciclohexil)-amida del ácido 2R-[4-(1-metil-1H-tieno[3,2-*c*]pirazol-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropano-1R-carboxílico.
28. El compuesto de la reivindicación 1 que es (*trans*-4-metilciclohexil)-amida del ácido 2R-[4-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropano-1R-carboxílico.
29. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3S-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropil}-metanona.
30. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 2R-[4-(1-metil-7-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico.
31. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3S-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(7-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropil}-metanona.
32. El compuesto de la reivindicación 1 que es (*trans*-4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 2R-[4-(7-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico.
33. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3S-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(1-metil-6-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropil}-metanona.

34. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 2R-[4-(6-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico.

35. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3S-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropil}-metanona.

36. El compuesto de la reivindicación 1 que es (trans-4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 2R-[4-(6-fluoro-7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico.

37. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 2R-[4-(1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico.

38. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 2R-{4-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico.

39. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 2R-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperazin-1-ilmetil)-1R-ciclopropanocarboxílico.

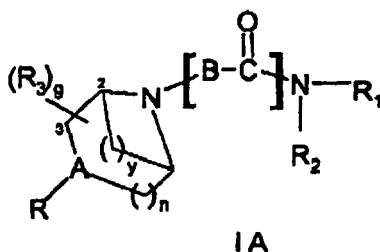
40. El compuesto de la reivindicación 1 que es (trans-4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 2R-(4-benzo[b]tiofen-2-il-piperidin-1-ilmetil)-1-R-ciclopropanocarboxílico.

41. El compuesto de la reivindicación 1 que es (trans-4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 2R-[4-(5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico.

42. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 2R-(4-tieno[2,3-b]piridin-3-il-piperazin-1-ilmetil)-1R-ciclopropanocarboxílico.

43. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 1-{2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclopropanocarboxílico.

44. Uso de un compuesto de fórmula IA, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones o trastornos del sistema nervioso central, en el que dicho compuesto de fórmula IA tiene la estructura:



donde

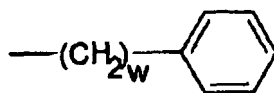
A es CH o N;

n es 1,

y es 0;

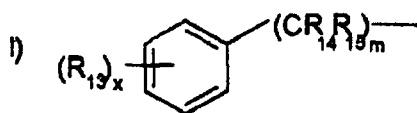
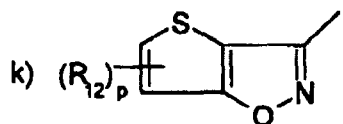
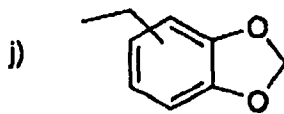
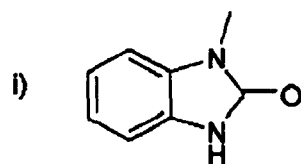
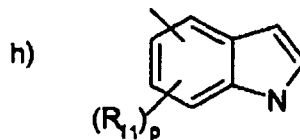
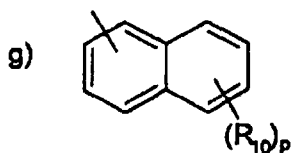
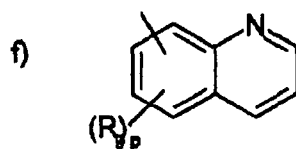
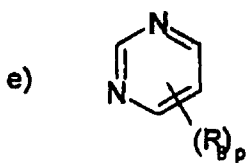
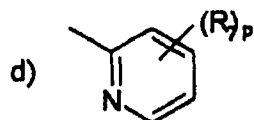
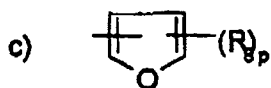
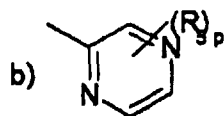
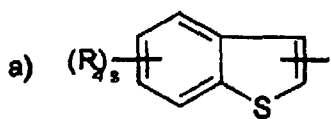
g es 1 ó 2;

cada uno de R₃ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o

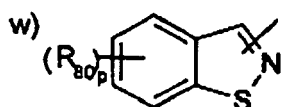
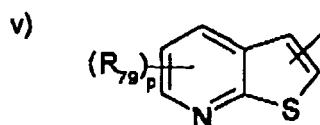
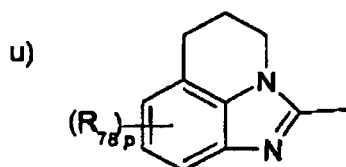
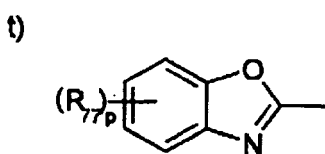
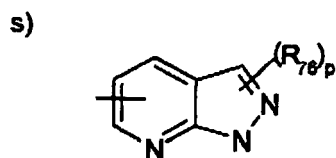
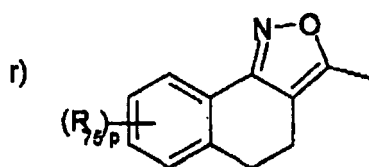
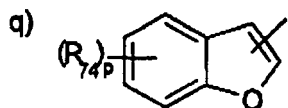
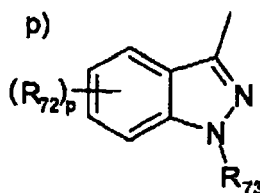
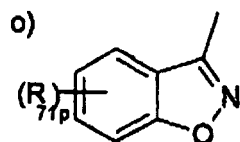
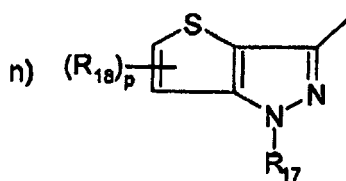


donde w es 1, 2 ó 3;

R se selecciona del grupo consistente en (a) - (w):



m) $-\text{CO}_2\text{R}_{16}$



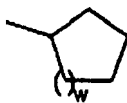
donde

cada uno de R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{18} es independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, trifluorometilo, $-\text{CO}_2\text{-alquilo C}_1\text{-C}_6$ o $-\text{CH}_2\text{O-alquilo C}_1\text{C}_6$;

cada uno de R_{71} , R_{72} , R_{74} y R_{80} es independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, trifluorometilo, $-\text{CO}_2\text{-alquilo C}_1\text{-C}_8$ o $-\text{CH}_2\text{O-alquilo C}_1\text{-C}_6$;

ES 2 317 116 T3

R_{73} es hidrógeno, alquilo, piridilo, bencilo, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2$ -alquilo C_1 - C_6 , fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi o R_{73} es



donde w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

cada R_{75} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1 - C_6 o alcoxi C_1 - C_6 ;

cada R_{76} es hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$ o alquilo C_1 - C_6 ;

cada R_{77} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1 - C_6 o alcoxi C_1 - C_6 ;

cada R_{78} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1 - C_6 o alcoxi C_1 - C_6 ;

cada R_{79} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1 - C_6 o alcoxi C_1 - C_6 ;

p , s y x son 0, 1 ó 2;

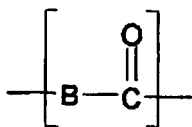
cada R_{13} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , halógeno, bencilo, trifluorometilo, alcoxi C_1 - C_6 , nitro, $-\text{CN}$ o $-\text{CO}$ -alquilo C_1 - C_6 ;

R_{16} es alquilo C_1 - C_6 ;

cada R_{14} y R_{15} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ;

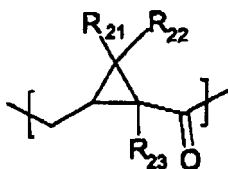
R_{17} es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , Ar, $-\text{COAr}$, $-\text{CONHAr}$ o $-\text{SO}_2$ -Ar, donde Ar es un grupo fenilo que está opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1 - C_6 , halógeno, trifluorometilo, alcoxi C_1 - C_6 , nitro, CN y CO-alquilo C_1 - C_6 ; y

m es 0, 1 ó 2;



representa un grupo seleccionado de (b) - (f):

b)

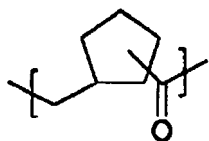


(c)



(d)

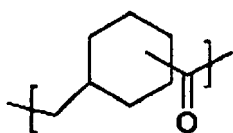
5



10

(e)

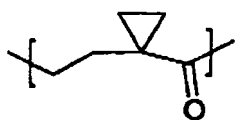
15



20

(f)

25



donde

30

cada uno de R_{21} , R_{22} y R_{23} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_3 lineal;

R_1 es

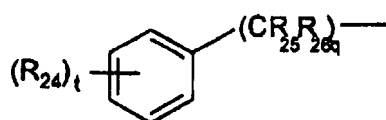
35

a) hidrógeno;

b) alquilo C_1 - C_6 opcionalmente mono- o disustituido con hidroxilo; o

c)

40



45

donde

50

cada uno de R_{24} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ;

cada uno de R_{25} y R_{26} es independientemente hidrógeno o

alquilo C_1 - C_6 ;

55

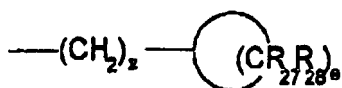
t es 0 ó 1; y

q es 0 ó 1;

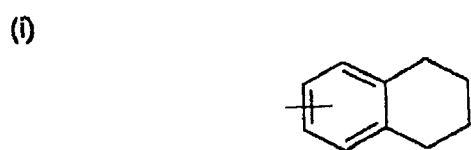
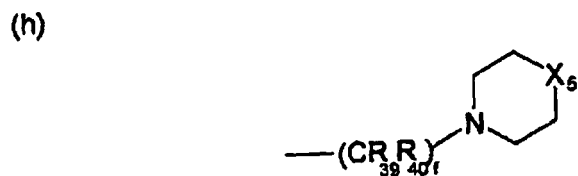
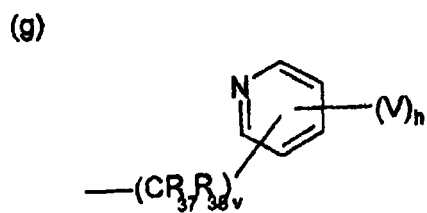
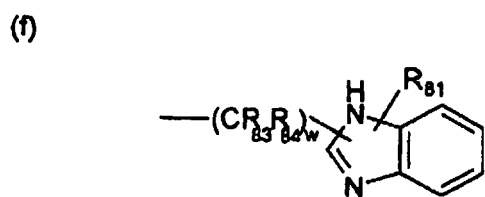
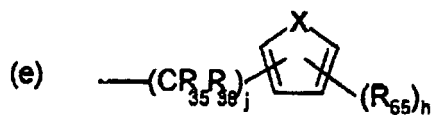
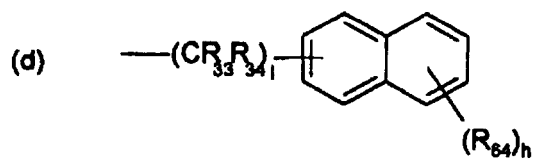
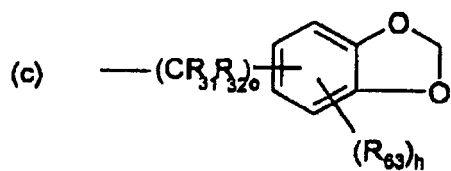
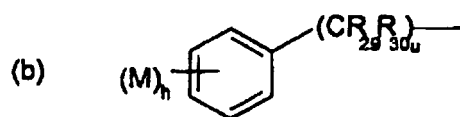
R_2 es un grupo seleccionado de (a) - (jj):

60

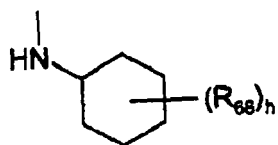
(a)



65



(j)



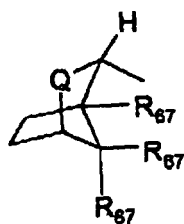
(k)



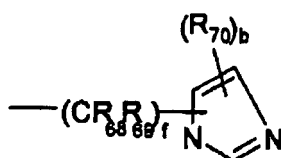
(l)



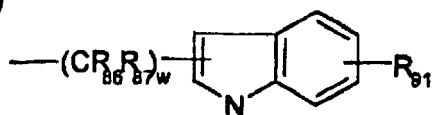
(m)



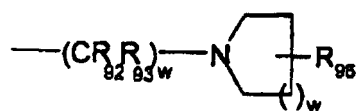
(n)



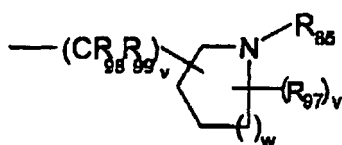
o)



p)

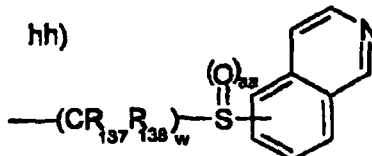
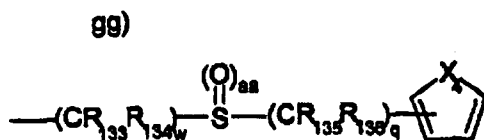
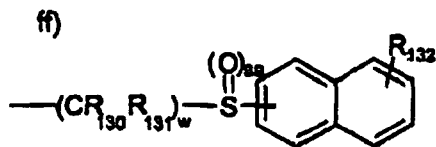
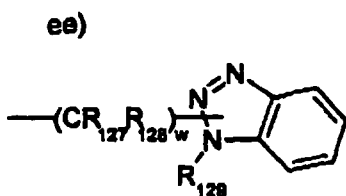
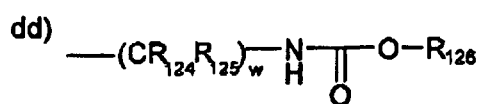
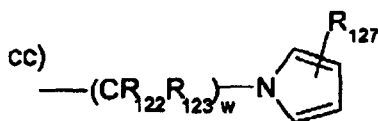
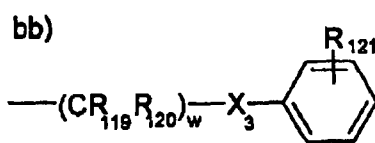
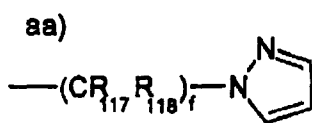
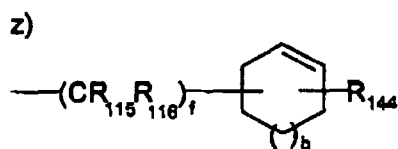
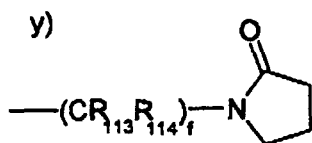
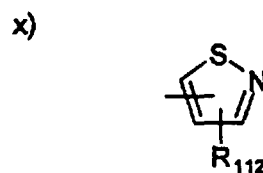
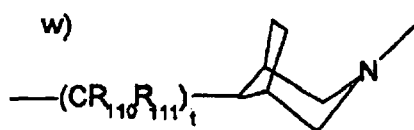
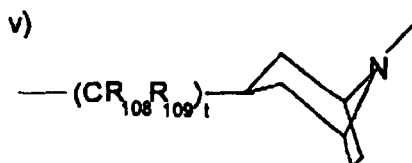
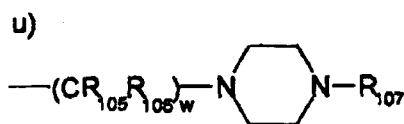
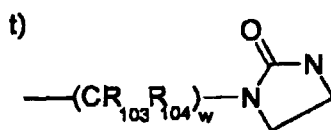
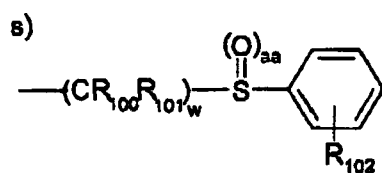


q)

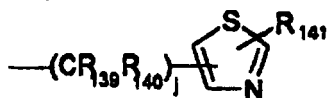


r)

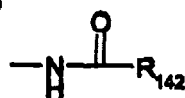




ii)



ii)



donde

cada uno de R_{27} y R_{28} se selecciona independientemente de:

- (1) hidrógeno;
- (2) alquilo C_1-C_6 ;
- (3) alcoxi C_1-C_6 ;
- (4) $-CO_2-R_{43}$ donde R_{43} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;
- (5) hidroxilo;
- (6) $-(CH_2)_a-OR_{44}$ donde a es 1, 2 ó 3 y R_{44} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;
- (7) $-(CO)-NR_{45}R_{46}$

donde cada uno de R_{46} y F_{48} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_2 , o R_{45} y R_{46} tomados juntos forman un anillo monocíclico de 5 miembros;

z es 0 ó 1;

e es 2, 3, 4, 5, 8 ó 7;

h es 0, 1, 2 ó 3;

u es 0, 1, 2, 3 ó 4;

o es 0 ó 1;

l es 0 ó 1;

j es 0, 1, 2 ó 3;

v es 0, 1, 2, 3 ó 4;

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

f es 1, 2, 3 ó 4;

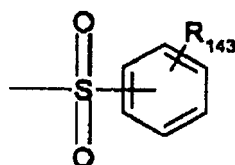
t es 0, ó 1 como se ha definido antes en la presente;

b es 0, 1 ó 2;

q es 0, ó 1 como se ha definido antes en la presente;

aa es 0 ó 2;

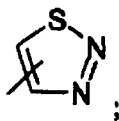
X es O, S o NR_{90} donde R_{90} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o



donde R_{143} es hidrógeno o alquilo;

ES 2 317 116 T3

cada uno de M y V es un grupo seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, hidroxilo, fenilo, fenoxi, -SO₂NH₂ o



o

-NR₄₈R₄₉ donde cada uno de R₄₈ y R₄₉ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₂;

cada uno de R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉, R₄₀, R₆₈ y R₆₉ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada uno de R₂₉, R₃₀ es independientemente hidrógeno, fenilo o alquilo C₁-C₆;

cada uno de R₈₃, R₈₄, R₈₆, R₈₇, R₈₈, R₈₉, R₉₂, R₉₃, R₉₈, R₉₉, R₉₄, R₉₅, R₁₀₀, R₁₀₁, R₁₀₃, R₁₀₄, R₁₀₅, R₁₀₆, R₁₀₈, R₁₀₉, R₁₁₀, R₁₁₁, R₁₁₃, R₁₁₄, R₁₁₅, R₁₁₆, R₁₁₇, R₁₁₈, R₁₁₉, R₁₂₀, R₁₂₂, R₁₂₃, R₁₂₄, R₁₂₅, R₁₂₇, R₁₂₈, R₁₃₀, R₁₃₁, R₁₃₃, R₁₃₄, R₁₃₅, R₁₃₆, R₁₃₇, R₁₃₈, R₁₃₉ y R₁₄₀ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada uno de R₆₃, R₆₄ y R₆₅ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

cada R₆₆ es independientemente hidrógeno, hidroxilo,

alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

Q es CH₂, CHOH o C=O;

X₅ es O o S;

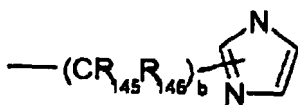
cada uno de R₆₇ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₇₀ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, nitro o un grupo fenilo opcionalmente monosustituido con alquilo C₁-C₆, halógeno o trifluorometilo;

R₈₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o -CO₂-alquilo C₁-C₆;

cada R₉₁ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R₉₆ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o



donde cada uno de R₁₄₅ y R₁₄₆ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y b es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

R₉₇ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₁₀₂ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R₁₀₇ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₁₂₁ es independientemente hidrógeno, halógeno,

alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R₁₂₇ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₁₂₆ es alquilo C₁-C₆ o bencilo;

R₁₂₉ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₁₃₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi C₁-C₆;

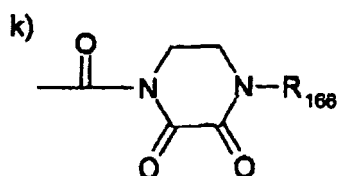
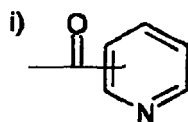
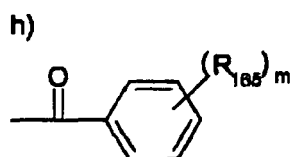
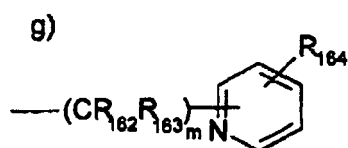
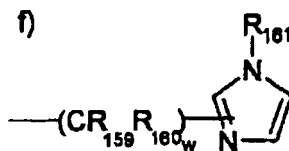
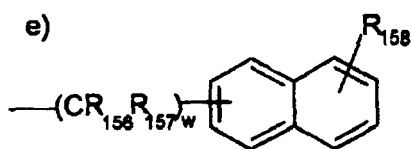
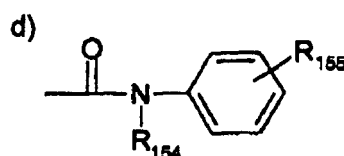
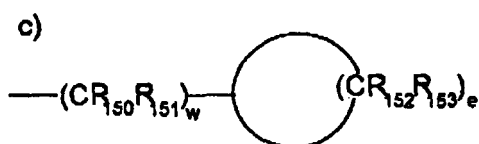
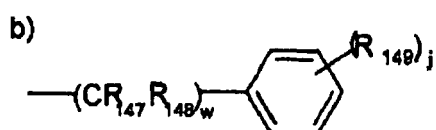
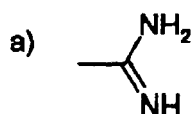
5 X₃ es O o -NR₁₂₇ donde R₁₂₇ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

X₄ es O, S o -NR₁₄₃ donde R₁₄₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

10 R₁₄₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o amino;

R₁₄₂ es bencilo o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halógeno o alcoxi C₁-C₆; R₁₄₄ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

15 R₈₅ es hidrógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, -CO₂-alquilo C₁-C₆, C(O)-alquilo C₁-C₆ o un grupo seleccionado de los siguientes:



ES 2 317 116 T3

donde

j es 0, 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

m es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

e es 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 como se ha definido antes en la presente;

cada uno de R_{147} , R_{148} , R_{150} , R_{151} , R_{152} , R_{153} , R_{158} , R_{157} , R_{159} , R_{160} , R_{162} y R_{163} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_{149} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , fenoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;

R_{165} es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_{158} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_{161} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_{164} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 o trifluorometilo;

R_{165} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o halógeno;

X_7 es O o S o $-NR_{167}$ donde R_{167} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_{166} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ;

o R_1 y R_2 están unidos formando un anillo saturado monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros, y en el que el anillo está opcionalmente mono- o disustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente de:

(1) alquilo C_1-C_6 ;

(2) $-CO_2-(\text{alquilo } C_1-C_6)$;

(3) $-NR_{50}R_{51}$ donde cada uno de R_{50} y R_{51} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o un grupo fenilo que está opcionalmente mono o disustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , halógeno o trifluorometilo;

(4) $-C(O)\text{fenilo}$ donde el grupo fenilo está opcionalmente mono o disustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , halógeno o trifluorometilo;

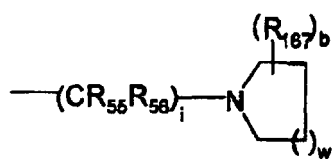
(5) $-(CH_2)_mOR_{52}$ donde R_{52} es hidrógeno o alquilo C_1-C_2 o un grupo fenilo que está opcionalmente mono o disustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , halógeno o trifluorometilo, y m es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

(6) $-NR_{54}-COR_{53}$ donde N_{54} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 y R_{53} es hidrógeno o alquilo C_1-C_2 ;

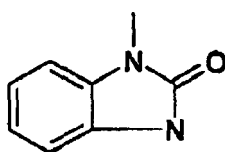
(7) $=O$;

(8) $-CN$;

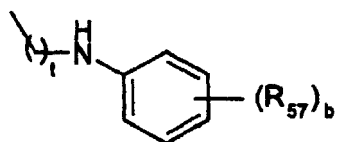
(9)



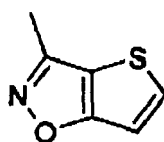
(10)



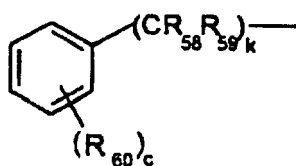
(11)



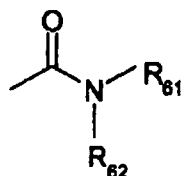
(12)



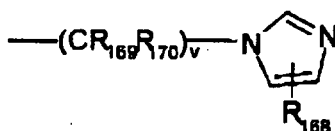
(13)



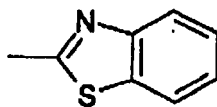
(14)



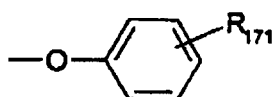
(15)



(16)



(17)



45 donde

b es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

t es 0, ó 1 como se ha definido antes en la presente;

i es 0, 1 ó 2;

v es 0, 1, 2, 3 ó 4 como se ha definido antes en la presente;

k es 0 ó 1 como se ha definido antes en la presente;

c es 0, 1 ó 2;

R₁₆₇ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada uno de R₅₅, R₅₆, R₅₈, R₅₉, R₁₆₉ y R₁₇₀ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₅₇ es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₆₀ es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;

ES 2 317 116 T3

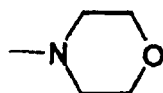
cada uno de R_{61} y R_{62} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_{168} es hidrógeno, tienilo o furanilo;

5 R_{171} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi;

o R_1 y R_2 están unidos juntos formando un grupo de fórmula X;

10

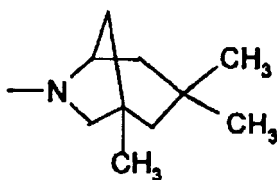


(X)

15

o R_1 y R_2 están unidos juntos formando el grupo de fórmula (Y);

20



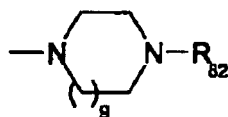
(Y)

25

30

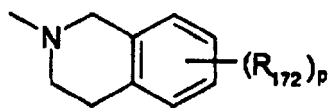
o R_1 y R_2 están unidos juntos formando cualquiera de los siguientes grupos:

(a)



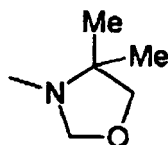
35

(b)



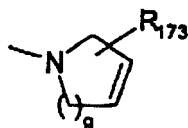
40

(c)



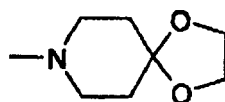
45

(d)



50

(e)



55

60

donde

g es 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

65

p es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

ES 2 317 116 T3

R₁₇₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R₁₇₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o fenilo opcionalmente mono o disustituido con alquilo C₁-C₆ o halógeno; y

R₈₂ es un sustituyente seleccionado de los siguientes grupos:

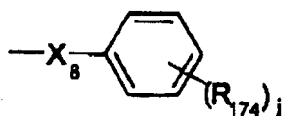
(a) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxil;

(b) alquenilo C₁-C₆;

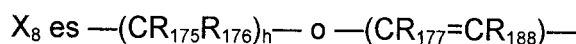
(c) alcoxi C₁-C₆;

(d) -(CH₂)O-alquilo C₁-C₆;

(e)



donde

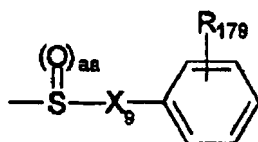


donde cada R₁₇₄ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₆ o benciloxi;

h es 0, 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente; cada uno de R₁₇₅, R₁₇₆, R₁₇₇ y R₁₇₈ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y

j es 0, 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

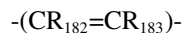
(f)



donde



o



donde

aa es 0 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

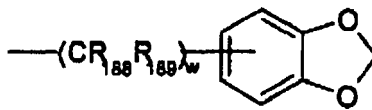
R₁₇₉ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₆, benciloxi o fenilo;

cada uno de R₁₈₀, R₁₈₁, R₁₈₂, R₁₈₃, R₁₈₄, R₁₈₅, R₁₈₆ y R₁₈₇ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

j es 0, 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

(g)

5

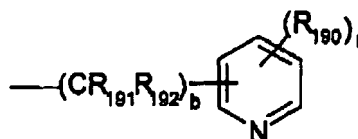


10

donde w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente; cada uno de R_{188} y R_{189} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

(h)

15



20

donde

i es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

25

cada uno de R_{190} es independientemente hidrógeno, alquilo o halógeno;

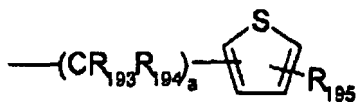
b es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

30

cada uno de R_{191} y R_{192} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

(i)

35



40

donde

a es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

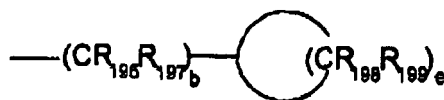
cada uno de R_{193} y R_{194} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

45

R_{195} es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

(j)

50



55

donde

e es 2, 3, 4, 5 ó 6 como se ha definido antes en la presente;

60

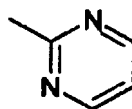
b es 0, 1 ó 2 como se ha definido antes en la presente;

cada uno de R_{196} y R_{197} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

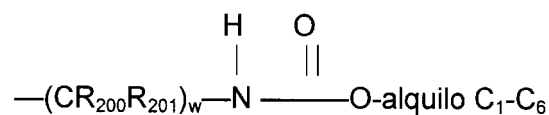
cada uno de R_{198} y R_{199} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

65

(k)



(l)

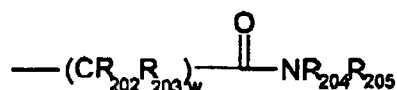


donde

cada uno de R_{200} y R_{201} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

(m)

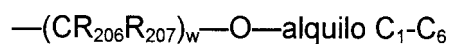


donde

cada uno de R_{202} , R_{203} , R_{204} y R_{205} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

(n)



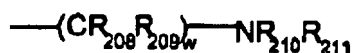
donde

alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con hidroxí;

cada uno de R_{206} y R_{207} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

(o)



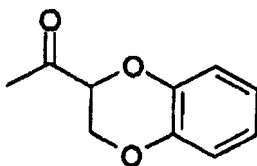
donde

cada uno de R_{208} , R_{209} , R_{210} y R_{211} es

independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

w es 1, 2 ó 3 como se ha definido antes en la presente;

(p)



45. El uso de la reivindicación 44, en el que el trastorno del sistema nervioso central se selecciona de trastornos psicóticos, dependencia de sustancias, abuso de sustancias, trastornos discinéticos, demencia, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del ritmo circadiano, trastornos del estado de ánimo y náuseas.

46. El uso de la reivindicación 45, en el que el trastorno psicótico es esquizofrenia.

47. El uso de la reivindicación 46, en el que el compuesto de fórmula IA se administra en combinación con uno o más antagonistas del receptor de la dopamina D_1 , D_2 , D_4 , D_5 o 5HT.

48. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

49. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable junto con uno o más antagonistas del receptor de la dopamina D_1 , D_2 , D_4 , D_5 o 5HT.

50. Una composición farmacéutica de depósito, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto contiene un grupo hidroxilo acilado o un grupo amino acilado.

51. La composición farmacéutica de depósito de la reivindicación 50, en la que el grupo hidroxilo está acilado, o el grupo amino está acilado con un grupo alcanilo (C_4 - C_{18}) o un grupo alcocarbonilo (C_4 - C_{18}).

52. La composición de la reivindicación 50 que contiene un aceite farmacéuticamente aceptable.

53. La composición de la reivindicación 52, en la que el aceite se selecciona entre el grupo que consiste en aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de semilla soja, aceite de oliva y ésteres sintéticos de ácidos grasos y alcoholes polifuncionales.

54. Uso de la composición de la reivindicación 50 para la preparación de un medicamento para proporcionar un efecto antipsicótico de acción prolongada.

55. Uso de la composición de la reivindicación 51 para la preparación de un medicamento para proporcionar un efecto antipsicótico de acción prolongada.

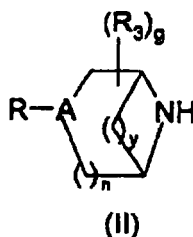
56. Uso de la composición de la reivindicación 52 para la preparación de un medicamento para proporcionar un efecto antipsicótico de acción prolongada.

57. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que uno o más de los átomos contenidos en él es un radionúclido.

58. Un compuesto de la reivindicación 57 en el que R es un grupo (a), con un ^{14}C radiomarcado en la posición 3 del sistema de anillos de benzo[b]tiofeno, R_4 es trifluorometilo, s es 1, R_3 es hidrógeno, n es 1, y es 0 y A es N.

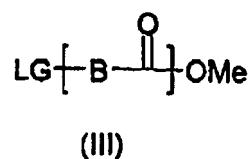
59. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

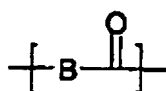


en la que R_3 , g, y, R, A y n son como se han definido en la fórmula I de la reivindicación 1

con un compuesto de fórmula (III)

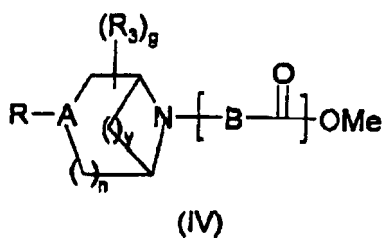


en la que "LG" es un grupo lábil adecuado seleccionado de cloro, bromo, yodo y mesilo; y

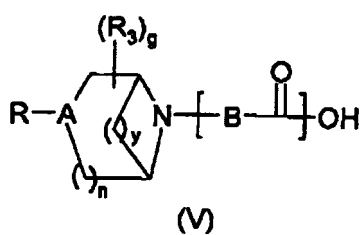


es como se define en la fórmula I de la reivindicación 1;

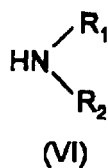
para proporcionar un compuesto de fórmula (IV):



(b) hidrolizar un compuesto de fórmula (IV) para proporcionar un compuesto de fórmula (V):



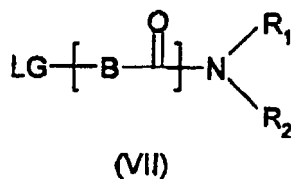
y (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de la fórmula (VI):



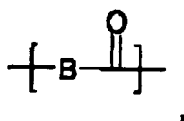
en la que R₁ y R₂ son como se han definido en la fórmula I de la reivindicación 1; para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

60. Un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I de la reivindicación 1 que comprende:

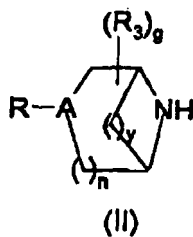
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



en la que "LG" es un grupo lábil adecuado seleccionado de cloro, bromo, yodo y mesilo; y



R₁ y R₂ son como se han definido en la fórmula I de la reivindicación 1; con un compuesto de fórmula (II)



en la que R₃, g, y, R, A y n son como se han definido en la fórmula I de la reivindicación 1 para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

61. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de disfunción renal.

62. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (b).

63. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (c).

64. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (d).

65. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (e).

66. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (f).

67. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (g).

68. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (h).

69. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (i).

70. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (j).

71. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (l).

72. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (m).

73. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (n).

74. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (o).

ES 2 317 116 T3

75. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (p).

76. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (q).

5 77. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (r).

78. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (s).

10 79. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (t).

80. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (u).

81. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (v).

15 82. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es (w).

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65