

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 236**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 333/24	(2006.01)	C07D 213/64	(2006.01)
C07D 307/54	(2006.01)	C07D 333/38	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	A61P 37/04	(2006.01)
A61K 31/4409	(2006.01)	C07D 333/60	(2006.01)
C07D 215/14	(2006.01)		
C07D 213/73	(2006.01)		
A61K 31/381	(2006.01)		
C07D 213/61	(2006.01)		
C07D 295/18	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2006 E 06719422 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 1841743**

54 Título: **Amidas del ácido 3-aril-3-hidroxi-2-amino-propiónico, amidas del ácido 3-heteroaril-3-hidroxi-2-amino-propiónico y compuestos relacionados que tienen actividad analgésica y/o inmunoestimuladora**

30 Prioridad:

26.01.2005 US 647271 P

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

01.04.2016

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 DUPONT DRIVE
IRVINE, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**LEBLOND, BERTRAND;
BEAUSOLEIL, ERIC;
TAVERNE, THIERRY y
DONELLO, JOHN E.**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 565 236 T3

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

DESCRIPCIÓN

Amidas del ácido 3-aril-3-hidroxi-2-amino-propiónico, amidas del ácido 3-heteroaril-3-hidroxi-2-amino-propiónico y compuestos relacionados que tienen actividad analgésica y/o inmunoestimuladora.

Antecedentes de la invención

- 5 Reivindicación de Prioridad: La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos con número de serie 60/647.271 presentada el 26 de enero, 2005.

Campo de la invención

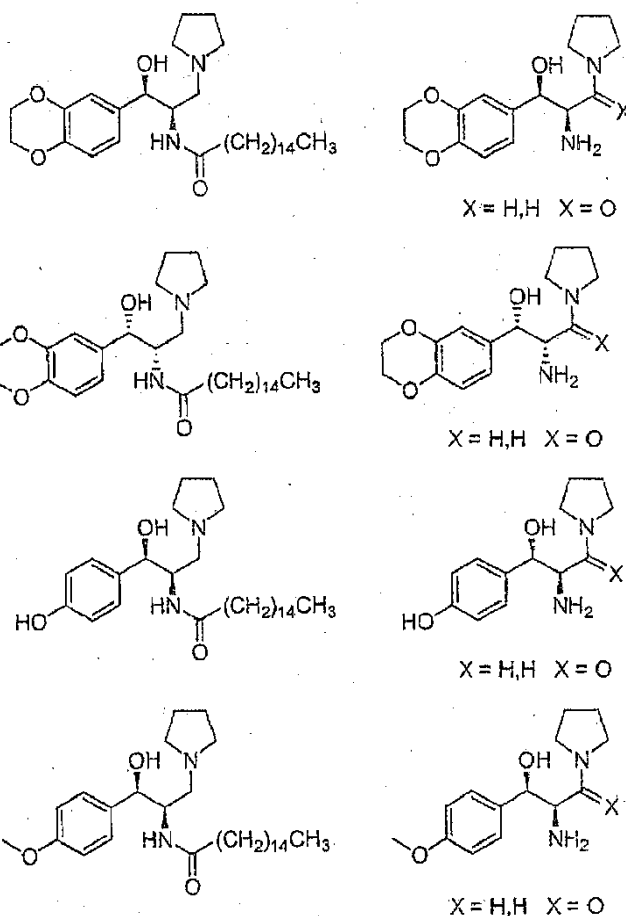
- 10 La presente invención se refiere a derivados de amidas del ácido 3-aril-3-hidroxi-2-amino-propiónico, amidas del ácido 3-heteroaril-3-hidroxi-2-amino-propiónico y a compuestos relacionados que tienen actividad analgésica y, en algunos casos, inmunoestimuladora.

La presente invención también se refiere a estos compuestos para uso en el alivio o eliminación del dolor en mamíferos y/o estimulación del sistema inmune en mamíferos.

Técnica anterior

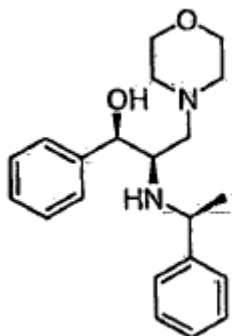
- 15 Varios compuestos que se encuentran en una o más de las definiciones generales como "derivados de amidas del ácido 3-aril-3-hidroxi-2-amino-propiónico, de amidas del ácido 3-heteroaril-3-hidroxi-2-amino-propiónico, de 1-aril-1-hidroxi-2,3-diamino-propil aminas, 1-heteroaril-1-hidroxi-2,3-diamino-propil aminas" se conocen en la bibliografía de patentes y científica.

- 20 Por ejemplo, las Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos US 2003/0153768; US 2003/0050299 describen varios ejemplos de los compuestos conocidos mencionados anteriormente. Los compuestos *N-acilo* de estas referencias se dice que son útiles como inhibidores de *N*-acilesfingosina glucosiltransferasa, la amida y los compuestos reducidos se describen como intermedios en sus preparaciones. Los ejemplos específicos ilustrativos de compuestos de estas referencias se muestran más adelante:

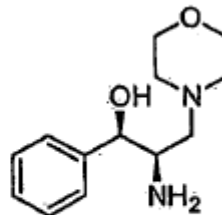


25

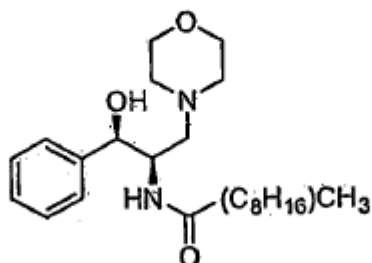
La publicación Shin et al. *Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, 11, 3293-3301 describe los compuestos siguientes:



(1*R*,2*R*)-2-((*S*)-1-feniletilamino)-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol

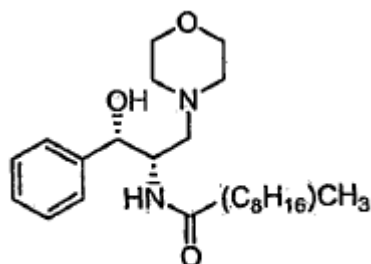


(1*R*,2*R*)-2-amino-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol



D-*treo*-PDMP

L-*treo*-PDMP y algunos otros compuestos conocidos usados en los métodos de esta invención están disponibles comercialmente, en formas enantioméricamente puras y racémicas, según sea aplicable, en Matreya, LLC Pleasant Gap, Pensilvania.

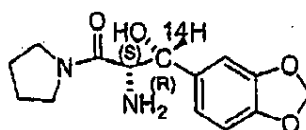


L-*treo*-PDMP

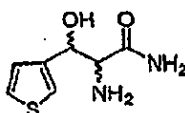
5

Las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.945.442; 5.952.370; 6.030.995 y 6.051.598, todas relacionadas entre sí como basadas en la misma descripción o relacionadas, describen compuestos que son estructuralmente similares a los compuestos conocidos mostrados anteriormente. Los compuestos de estas referencias de patentes de EE.UU. se dicen que son inhibidores de la enzima glucosilceramida (GlcCer) sintetasa.

10 Una publicación en Journal of Labelled Compuestos & Radiopharmaceuticals (1996), 38(3), 285-97 describe el compuesto de la fórmula

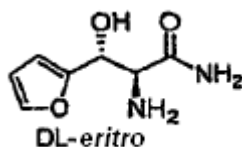


La solicitud de PCT publicada WO 01/38228 describe



en conexión con un método cromatográfico.

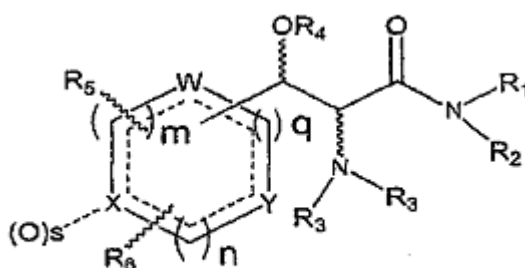
Kastron et al. en Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija (1965) (4), 474-7 describen el compuesto siguiente.



- 5 Significativamente, según el mejor conocimiento de los presentes inventores, ninguno de los compuestos de la técnica anterior que es estructuralmente similar a los compuestos nuevos de la presente invención se conocen en la técnica anterior como analgésicos o inmunoestimuladores.

Compendio de la invención

- 10 Un aspecto de la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula 1 siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



Fórmula 1

en donde:

- 15 R_1 y R_2 forman un anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado junto con el átomo de nitrógeno, incluyendo opcionalmente el anillo uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, estando el anillo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos/átomos COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, halógeno, ciano o alquilo C₁₋₆, o estando unidos uno o dos átomos de carbono del anillo a un átomo de oxígeno para formar un grupo ceto, y estando el anillo condensado opcionalmente con un anillo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S;

- 20 cada R_3 es H, o un R_3 es H y el otro R_3 es bencilo, bencilo sustituido con monohalógeno, dihalógeno, metilo o metoxi, ciclohexilo, alquilo C₁₋₇, COR₇ o COOR₇;

R_7 es alquilo C₁₋₁₅, benciloxi, fenilo, metoxifenilo, fenilo sustituido con monohalógeno o dihalógeno, 2-hidroxi-1-feniletilo, o alquilo C₁₋₂₀ sustituido con NH₂, NHCO-alquilo C₁₋₁₅ o NHCOO-alquilo C₁₋₁₅;

R_4 es H o COR₈;

R_8 es alquilo C₁₋₆;

- 25 las líneas onduladas representan enlaces conectados a carbonos que tienen una configuración *R* o *S*;

las líneas punteadas representan un enlace opcional, con la condición de que el anillo que contiene las líneas punteadas es aromático;

m , n y q son números enteros seleccionados independientemente de 0, 1, 2 y 3, con la condición de que la suma de m , n y q es 2 ó 3;

- 30 W , X e Y representan cada uno independientemente CH, CR₅, CR₆ o un heteroátomo seleccionado de N, O y S, con la condición de que cuando la suma de m , n y q es 2, uno o dos de W , X e Y es un heteroátomo, y cuando la suma de m , n y q es 3, ninguno o uno de W , X e Y es un heteroátomo;

s es 0, excepto cuando X es N, en cuyo caso s es 0 ó 1;

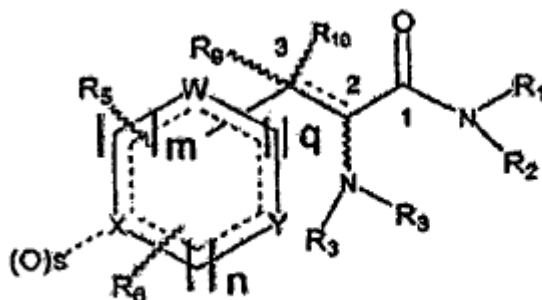
R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, alcoxi

C₁₋₆, tioxi C₁₋₃ y fenilo, o R₅ y R₆, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo, siendo 1 a 3 átomos en el anillo heterocíclico heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y estando sustituido el anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente con 1 a 6 grupos R₉;

5 y cada R₉ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y tioxi C₁₋₃;

con la condición de que la Fórmula 1 no abarca los compuestos en los que R₄ es H, R₁ y R₂ forman un anillo pirrolidina o morfolina con el átomo de nitrógeno, la suma de m, n y q es 3, y ninguno de W, X e Y representa un heteroátomo.

10 Otro aspecto de la invención es un compuesto representado por la Fórmula 2 siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



Fórmula 2

en donde:

R₁-R₃, m, n, q, s, W, X, Y, las líneas onduladas y las líneas punteadas son como se han definido anteriormente para la Fórmula 1;

15 R₉ y R₁₀ son una de las combinaciones siguientes (1)-(3): (1) R₉ es NOR₁₁ y R₁₀ no existe, (2) R₉ es OR₁₁ y R₁₀ es alquilo C₁₋₆, y (3) cuando la línea punteada entre los carbonos 2 y 3 del resto de ácido propiónico representa un enlace entonces R₉ es alquilo C₁₋₆ y R₁₀ no existe;

R₁₁ es H, alquilo C₁₋₆ o COR₁₂;

R₁₂ es alquilo C₁₋₆;

20 R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₆, tioxi C₁₋₃ y fenilo, o R₅ y R₆, junto con los átomos a los que están unidos, forman conjuntamente un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo, siendo 1 a 3 de los átomos en el anillo heterocíclico heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y estando sustituido el anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente con 1 a 6 grupos R₁₃;

25 cada R₁₃ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y tioxi C₁₋₃.

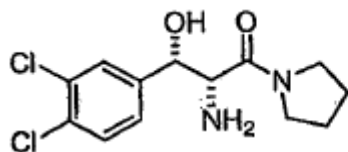
Los compuestos indicados anteriormente pueden usarse como analgésicos y/o inmunoestimuladores en mamíferos.

Descripción detallada de la invención

Una descripción general de los compuestos de la invención se proporciona en la Sección Resumen anterior. La mayor parte de los compuestos de la invención contienen uno o más centros asimétricos, de manera que los compuestos pueden existir en formas enantioméricas así como diastereoméricas. De hecho, la mayor parte de los compuestos de la presente invención tienen dos carbonos asimétricos adyacentes entre sí y, por lo tanto, pueden existir en forma *eritro* o *treo*, teniendo cada una de estas dos formas enantiómeros *dextrorrotatorio* (D) o *levorrotatorio* (L). Aunque la forma *treo* se prefiere generalmente según la presente invención para actividad analgésica, a no ser que se indique específicamente otra cosa, el alcance de la presente invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas diastereoméricas o racémicas. A la luz de lo anterior, debe entenderse claramente que la designación "DL" o "(+/-)" o "(±)" en esta solicitud incluye el enantiómero dextrorrotatorio puro, el enantiómero levorrotatorio puro y todas las mezclas racémicas, incluyendo mezclas en las que los dos enantiómeros están presentes en proporciones iguales o desiguales. Además, por cuestiones de simplicidad en muchas de las fórmulas estructurales, tales como en el ejemplo siguiente, sólo se muestra realmente uno de los enantiómeros pero cuando aparece la designación "DL" o "(+/-)" o "(±)" también incluye la forma enantiomérica (imagen especular) de la

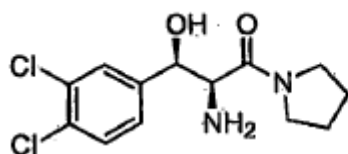
estructura mostrada realmente en la fórmula.

Por Ejemplo:



HCl
DL-*treo* (sólo se muestra un enantiómero)

5 Así, en el ejemplo anterior, sólo se muestra un enantiómero, pero como la designación "DL" (o o "(+/-)" o "(±)") aparece debajo de la fórmula, su isómero óptico

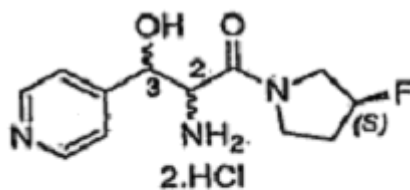


HCl
DL-*treo* (se muestra el otro enantiómero)

y todas las mezclas racémicas de los dos isómeros ópticos también están incluidas.

10 En el caso de algunos compuestos de la presente invención, un enantiómero de los enantiómeros *treo*, y en algunos casos del *eritro*, es significativamente más activo que el otro enantiómero de la misma pareja. Por esta razón, el enantiómero aislado que es significativamente más activo que el otro se considera una composición nueva e inventiva incluso si la mezcla racémica o el otro enantiómero opuesto del mismo compuesto ya se ha descrito en la técnica anterior.

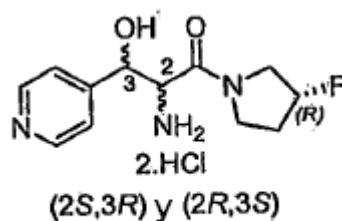
Algunos de los compuestos nuevos de la presente invención contienen tres o más centros asimétricos. Un ejemplo es el compuesto siguiente



(2*S*,3*R*) y (2*R*,3*S*)

Compuesto 214

15 denominado Compuesto 214 en la descripción. La fórmula mostrada en la descripción para el Compuesto 214 indica dos compuestos del isómero *treo*, pero los dos compuestos indicados no son imágenes especulares entre sí, son diastereómeros. Otra pareja de isómeros se muestra y describe como Compuesto 215.



Compuesto 215

Teniendo en mente los ejemplos anteriores, el experto en la técnica lector debería entender fácilmente el alcance de cada ejemplo descrito, aunque en un sentido amplio todos los isómeros, enantiómeros y mezclas racémicas están en el alcance de la invención.

- 5 El término "alquilo" en la descripción general y definición de los compuestos incluye grupos alquilo de cadena lineal así como cadena ramificada.

Hablando en general, los compuestos de la invención pueden formar sales con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, y dichas sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de **Fórmula 1** y de **Fórmula 2** también están en el alcance de la invención.

- 10 En referencia ahora a los compuestos nuevos de **Fórmula 1**, en una clase de compuestos preferidos de la invención ninguno de los grupos **W**, **X** e **Y** es un heteroátomo y la suma de **m**, **n** y **q** es 3. En esta clase, se prefieren los compuestos en los que el grupo aromático no está sustituido o está sustituido con uno o más halógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos, o alquilo de 1 a 6 carbonos sustituido con halógeno. También se prefieren los compuestos en esta clase en los que los grupos **R₅** y **R₆** forman un anillo carbocíclico, o un anillo heterocíclico.

- 15 En otra clase de compuestos preferidos según la **Fórmula 1** una de las variables **W**, **X** e **Y** representa un heteroátomo, preferiblemente nitrógeno, y la suma de **m**, **n** y **q** es 3,

En otra clase más de compuestos preferidos según la **Fórmula 1**, una o dos de las variables **W**, **X** e **Y** representan un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y la suma de **m**, **n** y **q** es 2,

En referencia aún a los compuestos de **Fórmula 1**, se prefieren los compuestos en los que **R₄** es H.

- 20 En referencia ahora a las variables **R₁** y **R₂** en los compuestos de **Fórmula 1**, se prefieren los compuestos según la invención en los que **R₁** y **R₂** forman conjuntamente una pirrolidina, una pirrolidina sustituida con 3-fluoro ó 3,3-difluoro o 3-hidroxi, una morfolina, una tiomorfolina, una piperazina, una piperazina sustituida con alquilo en la que el grupo alquilo tiene 1 a 6 carbonos, una azetidina, un tetrahidrotiazol, una indolina, o un anillo 2H-pirrol.

- 25 En referencia ahora a los compuestos nuevos de **Fórmula 2**, con respecto a las variables **W**, **X**, **Y**, **m**, **n**, **q**, **R₁**, **R₂**, **R₅**, **R₆**, **R₃** se prefieren generalmente los compuestos en los que estas variables tienen las mismas preferencias que en los compuestos de **Fórmula 1**,

- 30 Respecto a **R₉** y **R₁₀**, se prefieren generalmente los compuestos en los que **R₉** es hidroxi y **R₁₀** es alquilo de 1 a 6 carbonos, y en los que **R₉** es NOR₁₁ y **R₁₀** no existe, y en los que **R₉** es alquilo de 1 a 6 carbonos, la línea punteada entre los carbonos 2 y 3 representa un doble enlace y **R₁₀** no existe. Respecto a **R₁₁**, se prefieren los compuestos de **Fórmula 2** en los que **R₁₁** es H, o COR₁₂ en el que **R₁₂** es alquilo de 1 a 3 carbonos.

Actualmente, aún más preferidos son los Compuestos de **Fórmula 2** en los que **R₁** y **R₂** conjuntamente con el nitrógeno forman un anillo de cinco miembros, y en los que ambos grupos **R₃** son hidrógeno.

- 35 Los compuestos nuevos de la invención actualmente más preferidos se describen con sus fórmulas estructurales en las Tablas siguientes y o descripción, mostrando la actividad de los compuestos ejemplares relevante para su capacidad de actuar como analgésicos y/o inmuoestimuladores.

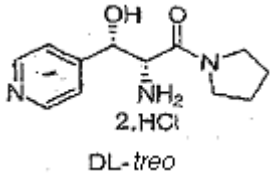
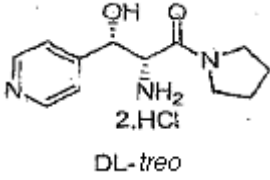
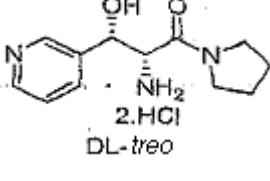
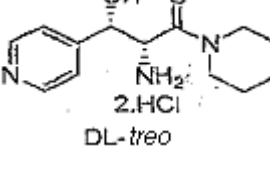
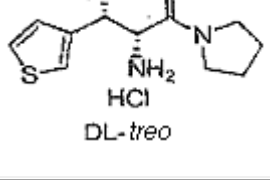
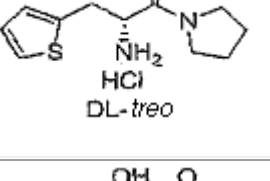
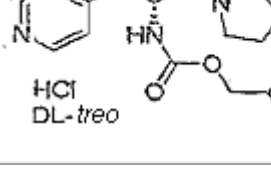
Actividad biológica, modos de administración

- 40 Los compuestos nuevos de la invención tienen actividad analgésica y/o inmuoestimuladora en mamíferos. Se ha descubierto por los presentes inventores que algunos de los compuestos descritos en la sección introductoria que *per se* son conocidos en la técnica, también tienen un efecto analgésico en mamíferos. Según el mejor conocimiento de los presentes inventores, la actividad biológica analgésica o inmuoestimuladora de los compuestos conocidos no se sabía antes del presente descubrimiento.

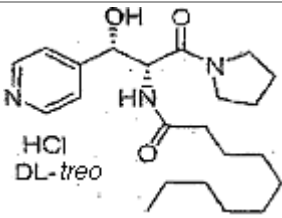
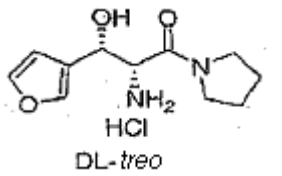
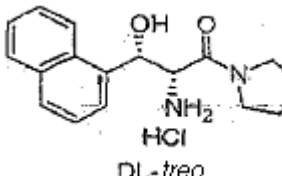
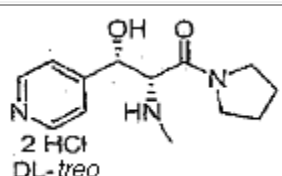
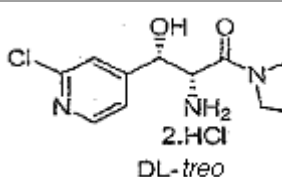
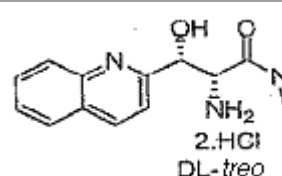
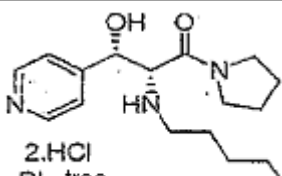
Un modelo o ensayo aceptado en la técnica para medir un efecto analgésico de un compuesto en el dolor crónico (en particular neuropatía periférica) es el modelo conocido como *Kim y Chung* 1992, Pain 150, p 355-363 (modelo de *Chung*). Este modelo implica la ligación quirúrgica de los nervios espinales L5 (y opcionalmente el L6) en un lado en

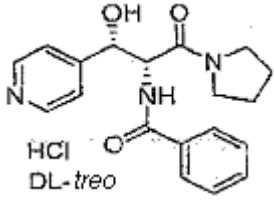
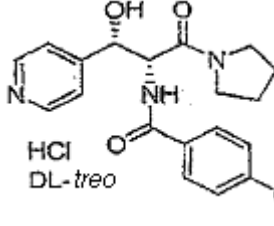
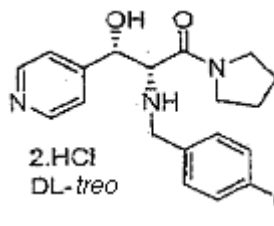
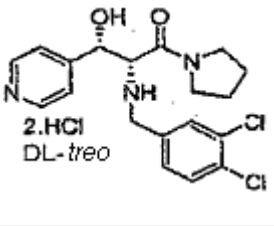
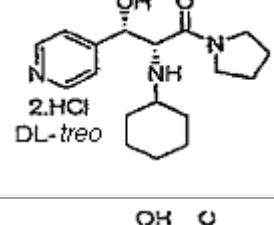
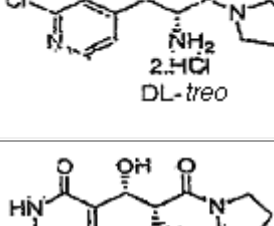
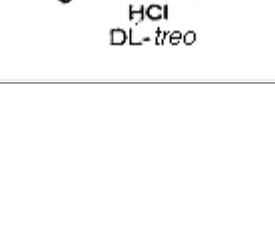
- animales experimentales. Las ratas que se recuperan de la cirugía ganan peso y presentan un nivel de actividad general similar al de las ratas normales. Sin embargo, estas ratas desarrollan anomalías en las patas, en las que la pata trasera está moderadamente evertida y los dedos se mantienen juntos. Lo más importante, la pata trasera en el lado afectado por la cirugía parece volverse más sensible a estímulos mecánicos de umbral bajo y percibirá dolor en lugar de la sensación leve de tacto. Esta sensibilidad a tacto normalmente no doloroso, denominada "alodinia táctil", se desarrolla en la primera semana después de la cirugía y dura al menos dos meses. La respuesta de alodinia incluye el levantamiento de la pata trasera afectada para escapar del estímulo, lamido de la pata y mantenerla en el aire durante muchos segundos. Ninguna de estas respuestas se observa normalmente en el grupo control.
- 5
- 10 Para producir la alodinia táctil, las ratas se anestesian antes de la cirugía. El sitio quirúrgico se afeita y se prepara bien con betadina o Novocaína. Se hace una incisión desde la vértebra torácica XIII hacia abajo hacia el sacro. El tejido muscular se separa de la vértebra espinal (lado izquierdo) a los niveles L4 - S2, La vértebra L6 se localiza y el proceso transversal se retira cuidadosamente con una pinza gubia pequeña para exponer los nervios espinales L4 - L6, Los nervios espinales L5 y L6 se aíslan y se ligan firmemente con hilo de seda 6-0, Se hace el mismo procedimiento en el lado derecho como un control, excepto que no se lleva a cabo la ligadura de los nervios espinales.
- 15
- Después de confirmar una hemostasis completa, las heridas se suturan. Se aplica una pequeña cantidad de pomada de antibiótico en el área de la incisión, y la rata se transfiere a la jaula de recuperación de plástico bajo una lámpara de calor-temperatura regulada.
- 20 En el día del experimento, al menos siete días después de la cirugía, se administra típicamente a seis ratas por grupo de ensayo los fármacos de ensayo por inyección intraperitoneal (i.p.) o sonda nasogástrica (p.o.). Para la administración i.p., los compuestos se formulan en H₂O y se proporcionan en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal mediante inyección en la cavidad intraperitoneal. Para la administración p.o., los compuestos se formulan en H₂O y se proporcionan en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal usando una aguja nasogástrica de calibre 18, de 7,62 cm que se inserta lentamente a través del esófago en el estómago.
- 25
- 30 La alodinia táctil se evalúa mediante pelos de von Frey, que son una serie de pelos finos con diferencias incrementales en rigidez. Las ratas se ponen en una jaula de plástico con una base de tela metálica y se dejó que se aclimataran durante aproximadamente 30 minutos. Para establecer una línea base pre-fármaco, los pelos de von Frey se aplican perpendicularmente a través de la tela en la región plantar media de la pata trasera de las ratas con suficiente fuerza para causar ligero doblaje y se mantuvo durante 6-8 segundos. La fuerza aplicada se ha calculado para variar de 0,41 a 15,1 gramos. Si la pata se retira bruscamente, se considera una respuesta positiva. Un animal normal no responderá a estímulos en este intervalo, pero una pata ligada quirúrgicamente será retirada en respuesta a un pelo de 1-2 gramos. El umbral de 50% de retirada de la pata se determina usando el método de Dixon, W.J., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 20:441-462 (1980) incorporado en la presente memoria por referencia. La alodinia táctil se mide antes de y 15, 30, y 60 minutos después de la administración del fármaco. El umbral post-fármaco se compara con el umbral pre-fármaco y se calcula el porcentaje de reversión de sensibilidad táctil tomando como base un umbral normal de 15,1 gramos.
- 35
- 40 La **Tabla 1** siguiente indica el grado de reversión del dolor obtenido en el modelo de Chung con compuestos ejemplares de la invención. La administración intraperitoneal (i.p.) y/o intravenosa (iv) de los compuestos fue en dosis que variaron de 1 µg/kg a 300 µg/kg ó 3 mg/kg PO y el porcentaje de pico de reversión de la alodinia se midió a los 15, 30 ó 60 minutos después de la administración, como se indica en la tabla. Los datos se expresan como el % más alto de reversión de alodinia (de 3 puntos de tiempo: 15 min, 30 min, ó 60 min. post-fármaco) con un mínimo de un 20% de reversión de alodinia en el modelo de Chung en rata. Las comparaciones entre grupos (tratados con fármaco frente a tratados con disolución salina) se hicieron usando un ensayo de t de dos colas, 2 muestras, no emparejado. Los compuestos que no se muestran que no fueron estadísticamente analgésicos después de una dosis IP de 300 µg/kg, pero todavía pueden ser analgésicos. Los compuestos que no presentan analgesia significativa a 100 mg/kg no se consideran analgésicos.
- 45

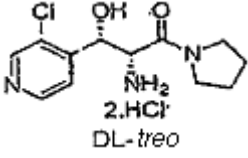
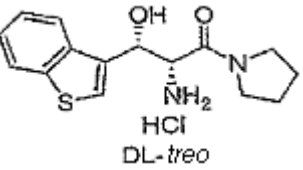
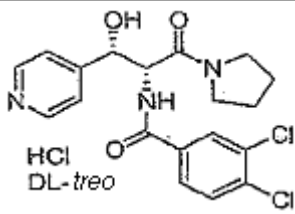
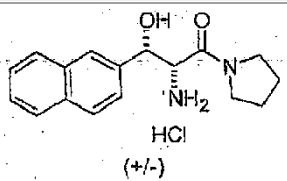
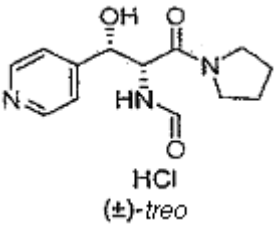
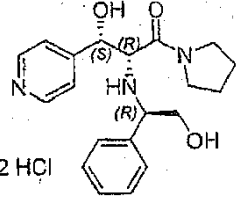
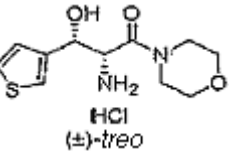
TABLA 1

Compuesto #	Fórmula Química	Pico % Reversión del dolor: tiempo post dosis	Dosis $\mu\text{g}/\text{kg}$, Modo de administ.
22	 <p>DL-treo 2.HCl</p>	100% 60 min	3,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PO
22	 <p>DL-treo 2.HCl</p>	100% 60 min	100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP
20	 <p>DL-treo 2.HCl</p>	92% 60 min	30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP
35	 <p>DL-treo 2.HCl</p>	92% 60 min	300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP
23	 <p>DL-treo HCl</p>	100% 60 min	30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PO
24	 <p>DL-treo HCl</p>	60% 60 min	300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP
58	 <p>DL-treo HCl</p>	75% 60 min	300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP

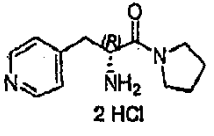
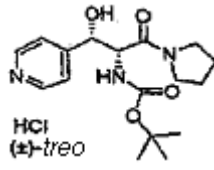
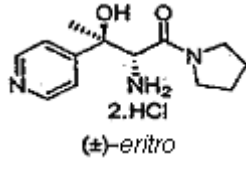
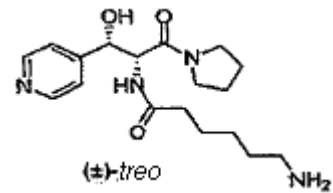
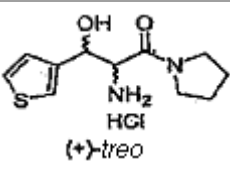
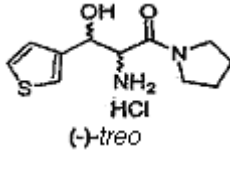
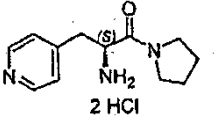
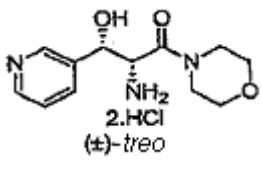
ES 2 565 236 T3

Compuesto #	Fórmula Química	Pico % Reversión del dolor: tiempo post dosis	Dosis µg/kg, Modo de administ.
59	 <p>HCl DL-treo</p>	92% 60 min	300 µg/kg IP
27	 <p>HCl DL-treo</p>	42% 30 min	300 µg/kg IP
29	 <p>HCl DL-treo</p>	47% 60 min	300 µg/kg IP
61	 <p>2 HCl DL-treo</p>	64% 60 min	300 µg/kg IP
34	 <p>2.HCl DL-treo</p>	62% 60 min	300 µg/kg IP
30	 <p>2.HCl DL-treo</p>	53% 60 min	300 µg/kg IP
64	 <p>2.HCl DL-treo</p>	100% 30 min	300 µg/kg IP

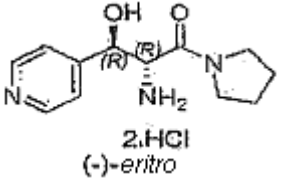
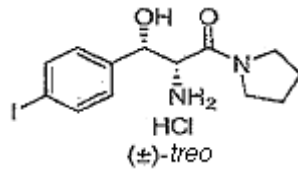
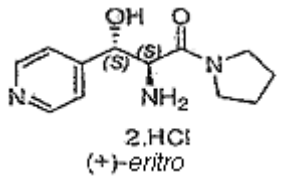
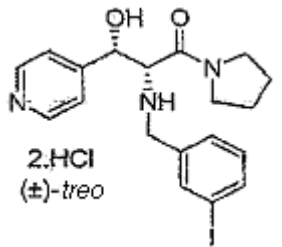
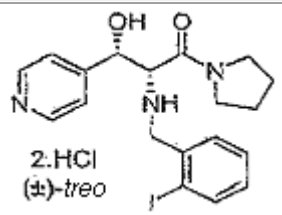
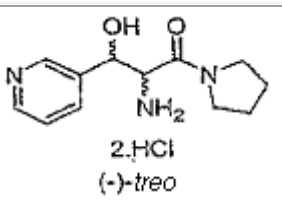
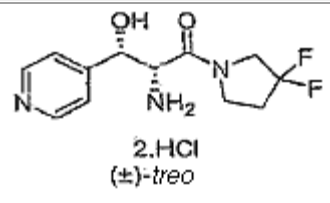
Compuesto #	Fórmula Química	Pico % Reversión del dolor: tiempo post dosis	Dosis $\mu\text{g}/\text{kg}$, Modo de administ.
55	 <p>HCl DL-treo</p>	58% 60 min	300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP
56	 <p>HCl DL-treo</p>	67% 60 min	300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP
67	 <p>2.HCl DL-treo</p>	78% 60 min	300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP
68	 <p>2.HCl DL-treo</p>	94% 60 min	300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PO
69	 <p>2.HCl DL-treo</p>	63% 30 min	300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP
41	 <p>2.HCl DL-treo</p>	70% 60 min	300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP
49 (referencia)	 <p>HCl DL-treo</p>	85% 60 min	100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP

Compuesto #	Fórmula Química	Pico % Reversión del dolor: tiempo post dosis	Dosis µg/kg, Modo de administ.
43	 <p>DL-treo 2.HCl</p>	96% 60 min	300 µg/kg IP
26	 <p>DL-treo HCl</p>	92% 60 min	300 µg/kg IP
57	 <p>DL-treo HCl</p>	51% 30 min	300 µg/kg IP
28	 <p>HCl (+/-)</p>	92% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto (referencia) 216	 <p>HCl (±)-treo</p>	100% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto (referencia) 234	 <p>2 HCl</p>	59% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto 230	 <p>HCl (±)-treo</p>	52% 30 min	300 µg/kg IP

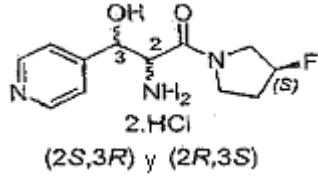
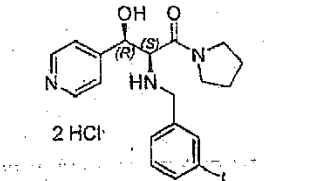
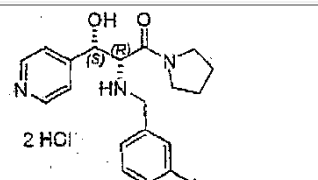
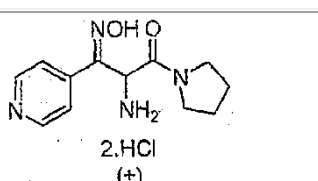

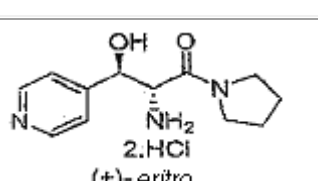
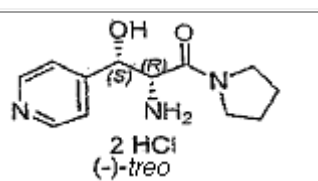
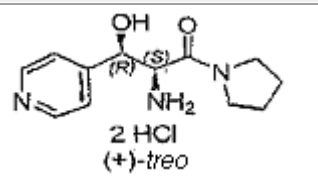
ES 2 565 236 T3

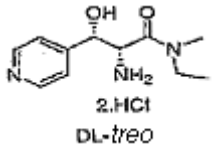
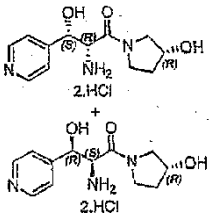
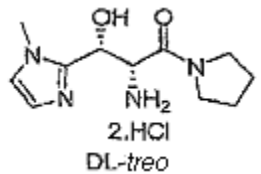
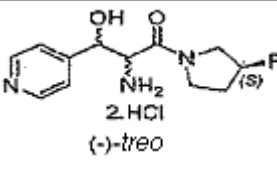
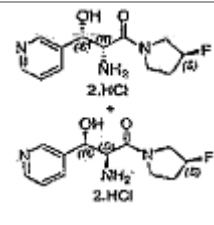
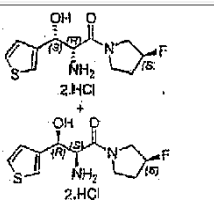
Compuesto #	Fórmula Química	Pico % Reversión del dolor: tiempo post dosis	Dosis µg/kg, Modo de administ.
Compuesto (referencia) 236	 2 HCl	32% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto 218	 HCl (+)-treo	32% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto 239	 2.HCl (+)-eritro	75% 30 min	300 µg/kg IP
Compuesto 238	 (+)-treo	61% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto 205	 HCl (+)-treo	62% 30 min	300 µg/kg IP
Compuesto 206	 HCl (-)-treo	67% 30 min	300 µg/kg IP
Compuesto (referencia) 240	 2 HCl	70% 60 min	30 µg/kg IP
Compuesto 232	 2.HCl (+)-treo	80% 60 min	300 µg/kg IP

ES 2 565 236 T3

Compuesto #	Fórmula Química	Pico % Reversión del dolor: tiempo post dosis	Dosis µg/kg, Modo de administ.
Compuesto 220	 <p>2.HCl (-)-eritro</p>	32% 30 min	300 µg/kg IP
Compuesto 210	 <p>HCl (±)-threo</p>	78% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto 221	 <p>2.HCl (+)-eritro</p>	87% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto 227	 <p>2.HCl (±)-threo</p>	95% 30 min	300 µg/kg IP
Compuesto 226	 <p>2.HCl (±)-threo</p>	95% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto 207	 <p>2.HCl (-)-threo</p>	96% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto 213	 <p>2.HCl (±)-threo</p>	85% 30 min	300 µg/kg IP

ES 2 565 236 T3

Compuesto #	Fórmula Química	Pico % Reversión del dolor: tiempo post dosis	Dosis µg/kg, Modo de administ.
Compuesto 214	 <p>(2S,3R) y (2R,3S) 2.HCl</p>	86% 60 min	30 µg/kg IP
Compuesto 228	 <p>2 HCl</p>	36% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto 229	 <p>2 HCl</p>	53% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto 224	 <p>2.HCl (±)</p>	51% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto 215	 <p>(2S,3R) y (2R,3S) 2.HCl</p>	73% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto 219	 <p>2.HCl (±)-eritro</p>	82% 60 min	30 µg/kg IP
Compuesto 203	 <p>2 HCl (-)-threo</p>	87% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto 204	 <p>2 HCl (+)-threo</p>	50% 60 min	300 µg/kg IP

Compuesto #	Fórmula Química	Pico % Reversión del dolor: tiempo post dosis	Dosis µg/kg, Modo de administ.
Compuesto 40 (sólo referencia)	 2.HCl DL-treo	47% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto 247	 2.HCl +	42% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto 254	 2.HCl DL-treo	62% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto 248	 2.HCl (-)-treo	59% 60 min	30 µg/kg IP
Compuesto 255	 2.HCl +	60% 60 min	300 µg/kg IP
Compuesto 256	 2.HCl +	62% 60 min	300 µg/kg IP

Un método aceptado en la técnica para medir inmuno estimulación comprende la administración sistémica de compuestos para ensayar la capacidad de estimular el sistema inmune, debido posiblemente a regulación al alza no específica del sistema hemolinforeticular. Esta regulación al alza podría resultar en números incrementados de linfocitos tanto del linaje celular T como B. Aunque el solicitante no desea la vinculación por la teoría biológica de la inmunoestimulación, la eficacia inmunoestimuladora real de los compuestos puede demostrarse *in vivo* ensayando el tamaño esplénico en respuesta a la administración del compuesto de ensayo a ratas de especies de ensayo de laboratorio. Los animales dosificados con 200 mg/kg de **Compuesto 22** de esta invención presentaron un incremento del veinticinco por ciento en el tamaño del bazo lo que demuestra potencial inmunoestimulador del compuesto. Hablando en general, cualquier compuesto que presenta aumento esplénico después de una dosificación de 200 mg/kg o menos puede considerarse un inmunoestimulador.

5

10

Modos de Administración:

- Los compuestos de la invención pueden administrarse a dosificaciones farmacéuticamente efectivas. Dichas dosificaciones son normalmente la dosis mínima necesaria para conseguir el efecto terapéutico deseado; en el tratamiento del dolor crónico, esta cantidad será aproximadamente la necesaria para reducir el malestar causado por el dolor hasta niveles tolerables. Para adultos humanos, dichas dosis estarán generalmente en el intervalo 0,1-5.000 mg/día; más preferiblemente en el intervalo 1 a 3.000 mg/día, aún más preferiblemente en el intervalo de 10 mg a 1.000 mg/día. Sin embargo, la cantidad real del compuesto que se va a administrar en cualquier caso dado será determinada por un médico teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, tales como la severidad del dolor, la edad y peso del paciente, la condición física general del paciente, la causa del dolor, y la ruta de administración.
- Los compuestos son útiles en el tratamiento del dolor en un mamífero; particularmente un ser humano. Preferiblemente, se proporcionará al paciente el compuesto oralmente en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y semejantes. Sin embargo, pueden ser deseables o necesarias otras rutas, particularmente si el paciente padece náusea. Estas otras rutas incluyen, sin excepción, modos de administración transdérmico, intraperitoneal, parenteral, subcutáneo, intranasal, intratecal, intramuscular, intravenoso e intrarectal.
- Otro aspecto de la invención está dirigido a composiciones terapéuticas que comprenden los compuestos nuevos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dicho excipiente puede ser un vehículo o un diluyente; éste se mezcla habitualmente con el compuesto activo, o se deja que diluya o incluya el compuesto activo. Si es un diluyente, el vehículo puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido que actúa como un excipiente o vehículo para el compuesto activo. Las formulaciones también pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes, y/o agentes saporíferos. Si se usa como en un formato oftálmico o infusión, la formulación contendrá habitualmente una o más sales para influir en la presión osmótica de la formulación.

- En otro aspecto, la invención está dirigida a métodos para el tratamiento del dolor, particularmente el dolor crónico, a través de la administración de uno o más de los compuestos de la invención nuevos o conocidos de otra manera, o de sales farmacéuticamente aceptables de éstos a un mamífero que lo necesita. Como se ha indicado anteriormente, el compuesto se formulará habitualmente en una forma consistente con el modo deseado de administración.

- Los compuestos de la invención que son inmunoestimuladores se administran sometidos a los mismos principios básicos que los compuestos que tienen actividad analgésica, en dosis que se determinan de la mejor manera en una base de caso por caso y/o especie por especie y, en el caso de los seres humanos, a veces en una base paciente por paciente. Hablando en general, la dosis efectiva estará en el intervalo de 10 µg/kg a 200 mg/kg.

- A este respecto, se indica que es más probable que los compuestos de la configuración *treo* tengan la actividad analgésica, es más probable que los compuestos de la configuración *eritro* tengan una actividad inmunoestimuladora, y entre los compuestos *eritro* es probable que aquellos con una configuración S en el carbono 2 del resto de ácido propiónico tengan una actividad inmunoestimuladora más fuerte.

Métodos sintéticos para obtener los compuestos de la invención, experimental

El compuesto de la invención puede sintetizarse utilizando los métodos sintéticos descritos en la sección experimental siguiente, o dichas modificaciones de los métodos experimentales descritos a continuación que serán fácilmente aparentes para los expertos en latécnica a la luz de la presente descripción.

40 GENERAL

Los espectros de ¹H RMN se registraron a temperatura ambiente con un espectrómetro Avance 300 (Bruker). Los compuestos se analizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase inversa usando un Sistema de Autopurificación Waters equipado con una Bomba Waters 2525, un detector de matriz de fotodiodo Waters 2696, y una columna XTerra (Parte. No. 186000482, 5 µm, C18, 4,5 × 50 mm).

- 45 El método de HPLC usado fue un gradiente de 5% disolvente B a 100% en 7 min. El disolvente A fue H₂O con 0,05% TFA y el disolvente B fue CH₃CN con 0,05% TFA (Método A).

Los puntos de fusión se midieron con un aparato de punto de fusión Büchi B-545 y no se corrigieron. Para aislar los productos de reacción los disolventes se eliminaron por evaporación usando un evaporador giratorio con vacío, no superando la temperatura del baño de agua los 40°C.

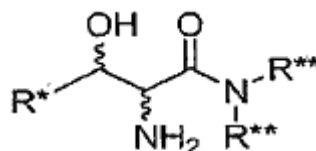
- 50 La configuración absoluta de los compuestos de la invención, cuando sea aplicable, puede determinarse, hablando en general, según métodos conocidos en la técnica, tal como cristalografía de rayos X. Los compuestos 203 y 204 se mencionan como ejemplos para los que se determinaron las configuraciones absolutas por análisis de cristalografía de rayos X de la sal correspondiente de (1S)-camfanilamida D-(10) de ácido canforsulfónico. Como un resultado, se asignó al Compuesto 204 (2S, 3R). A su enantiómero, Compuesto 203, se le asignó por defecto la configuración absoluta (2R, 3S).

Rutas sintéticas generales

El compuesto de la invención puede sintetizarse utilizando los métodos sintéticos descritos en un sentido general inmediatamente a continuación y con más detalle en la sección experimental de la presente solicitud, o por dichas modificaciones de los métodos experimentales descritos a continuación que serán fácilmente aparentes para los expertos en la técnica a la luz de la presente descripción.

5

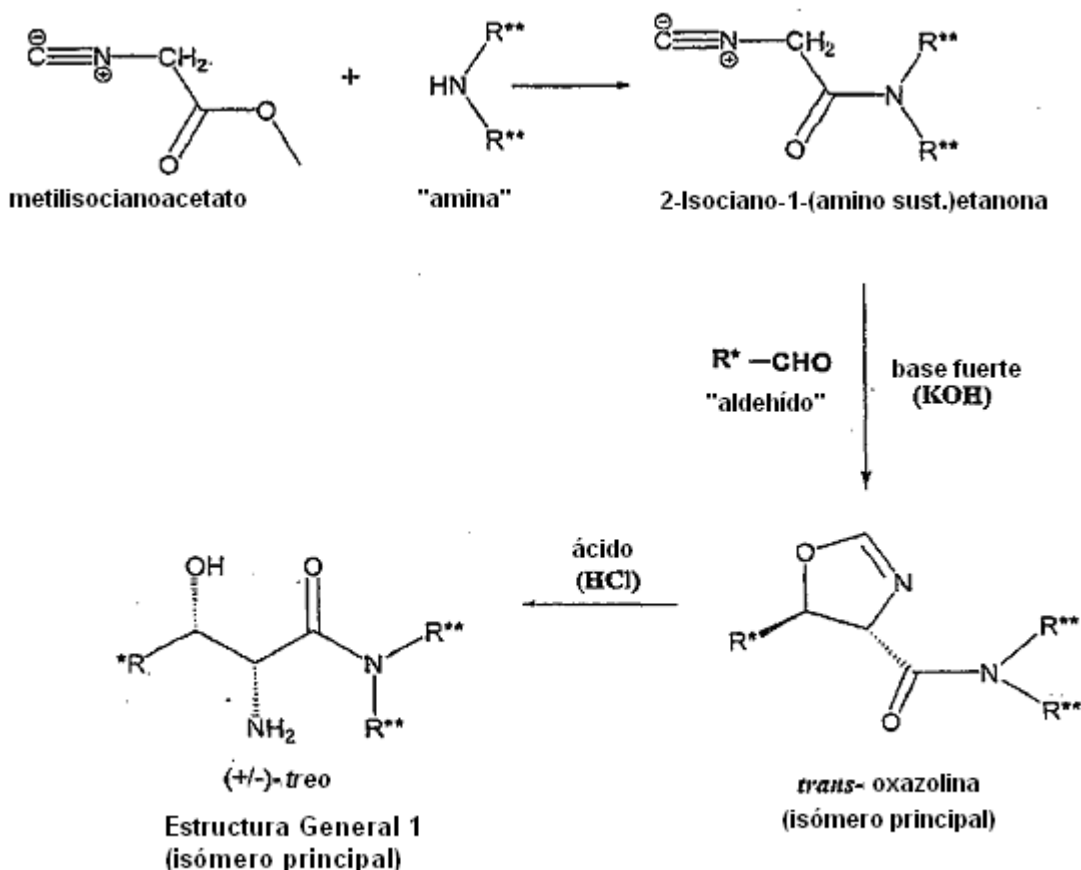
Una ruta sintética general para los compuestos nuevos de la invención que son amidas de ácido (+/-)-*treo*-3-hidroxi-2-aminopropiónico sustituido de la Estructura Generalizada 1 se describe a continuación.



Estructura General 1

En la Estructura General 1, por motivos de simplicidad de la descripción, R* corresponde sustancialmente a la estructura de anillo de 5 ó 6 miembros en el lado izquierdo de la **Fórmula 1** (como se representa la fórmula en el Resumen y en las presentes reivindicaciones) y R** corresponde sustancialmente a los grupos R₁ y R₂ en la **Fórmula 1**,

10



Esquema de Reacción General 1

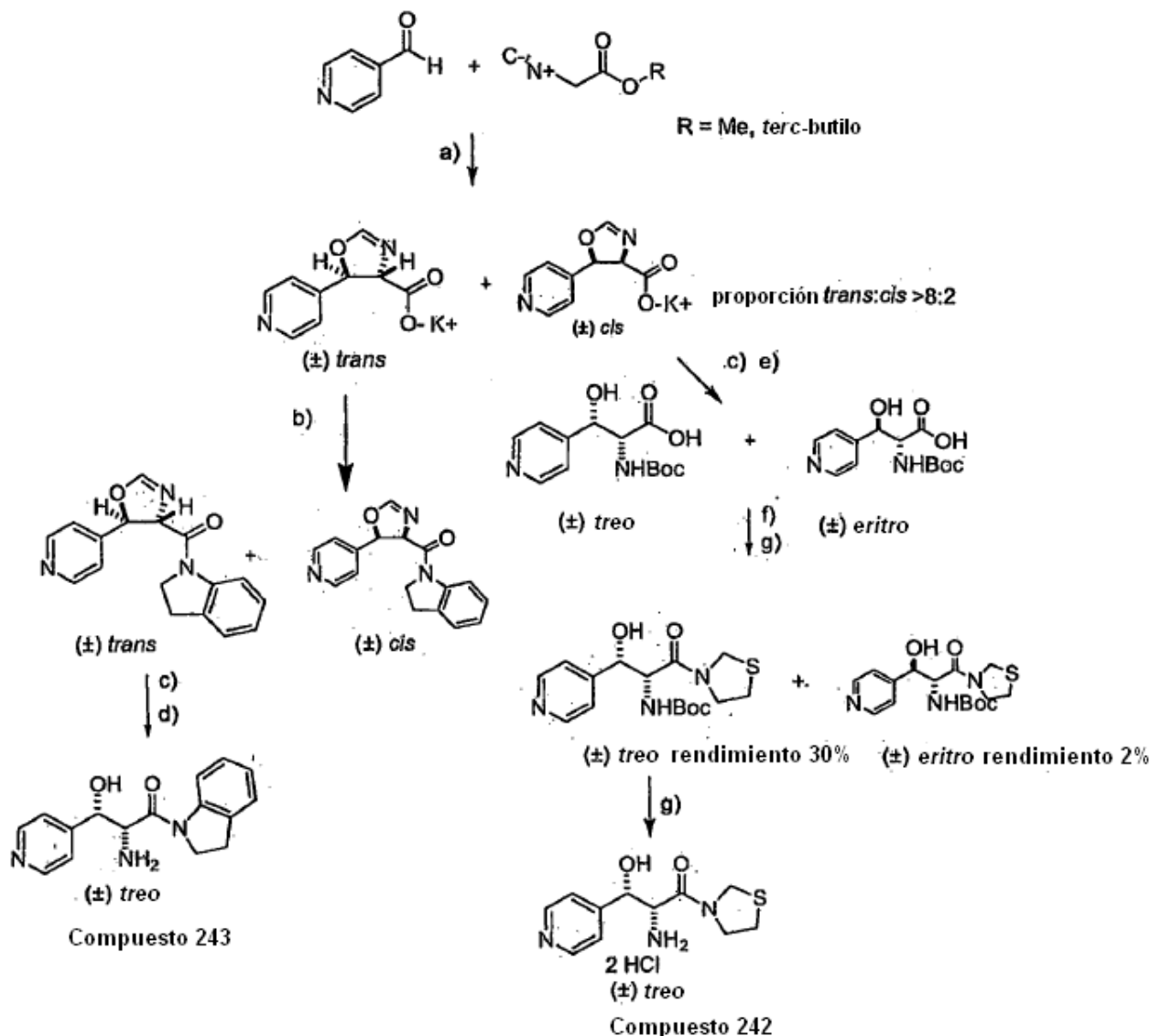
Así, según el **Esquema General 1**, se hace reaccionar isocianoacetato de metilo (o isocianoacetato de etilo disponible comercialmente) con una "amina" que incluye los grupos R** para proporcionar el derivado amida del ácido 2-isocianoacético mostrado en el esquema general. Los ejemplos típicos de las aminas usadas en la reacción son pirrolidina, piperidina, azetidina, morfolina, 2,5-dihidro-1*H*-pirrol, y pirrolidinas sustituidas con 3-fluoro-, 3,3-difluoro ó 3-hidroxi. Los ejemplos específicos de estas "aminas" abundan en la descripción experimental. El derivado amida del ácido 2-isocianoacético se hace reaccionar en presencia de base (tal como KOH) con un "aldehído" que incluye el grupo R* para proporcionar una *trans* "oxazolina" con alta diastereoselectividad (proporciones *trans*:*cis* generalmente > 97:3) como se muestra en el esquema de reacción general 1, La *trans* oxazolina se trata con un

15

20

ácido fuerte, tal como HCl, para abrir el anillo para proporcionar las amidas de ácido *treo*-3-sustituidas-3-hidroxi-2-amino-propiónico (con proporciones *treo:eritro* generalmente > 97:3) de la invención como se muestra en el Esquema General 1,

- 5 Los compuestos de **Fórmula 1** en los que el grupo amino de fórmula $NH(R^{**})_2$ es un nucleófilo débil, tal como indolina, tiomorfolina y semejantes, pueden prepararse como se ilustra en el Esquema de Reacción 2 para la síntesis de dihidrocloruro de (\pm)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-(indolin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuesto 243 y dihidrocloruro de (\pm)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-(tiazolidin-3-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuesto 242,



- 10 a) KOH, MeOH; b) Indolina, EDCI, TEA, HOBT, CH_2Cl_2 . c) HCl (1M) en MeOH d) I. Cromatografía en Gel de Sílice. II: HCl (0,1M) en *i*-PrOH e) BOC_2O , NaOH, Dioxano. f) Tiazolidina, EDCI, TEA, HOBT, CH_2Cl_2 ; g) Cromatografía en Gel de Sílice g) HCl (1M) en MeOH.

Esquema de Reacción 2

En el Esquema de Reacción 2 EDCI significa hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-etilcarbodiimida; HOBT significa 1-hidroxibenzotriazol; BOC_2O significa di-*t*-butil-dicarbonato y TEA significa trietilamina.

- 15 Como entenderán fácilmente los expertos en la técnica, para una ruta sintética más general, tal como la mostrada en el Esquema de Reacción 2, el grupo 4-piridilo puede sustituirse con un grupo R^* (como se define en conexión con el Esquema 1) y la indolina puede sustituirse con otras aminas nucleofílicas débiles de la fórmula $NH(R^{**})_2$ (R^{**} definido como en conexión con el Esquema de Reacción 1) para proporcionar otros compuestos de **Fórmula 1** análogos a los compuestos 242 y 243.

Los compuestos isoméricamente puros y/o enantioméricamente puros y derivados adicionales de las amidas de ácido 3-hidroxi-2-amino-propiónico sustituidas en 3 se obtienen por técnicas de separación y reacciones que, *per se*, son muy conocidas para el químico sintético. La sección experimental de la presente invención abunda en ejemplos de dichas técnicas de separación y reacciones. Algunas de las técnicas de separación y reacciones típicas se describen generalmente más adelante.

La separación de los isómeros *treo* y *eritro*, cuando ambos se forman en las reacciones que dan lugar a los compuestos de la invención, pueden separarse típicamente por métodos cromatográficos. Los isómeros *treo* formados más abundantemente también pueden convertirse en los isómeros *eritro* oxidando a nivel de cetona el grupo hidroxilo en la posición 3 del resto de ácido propanoico y posteriormente reduciendo la cetona resultante a nivel de hidroxilo. (Véase, por ejemplo, la preparación del Compuesto 219).

La separación de mezclas enantioméricas puede llevarse a cabo en columnas Chiralpack que son muy conocidas en la técnica. (Véase, por ejemplo, la preparación del Compuesto 204).

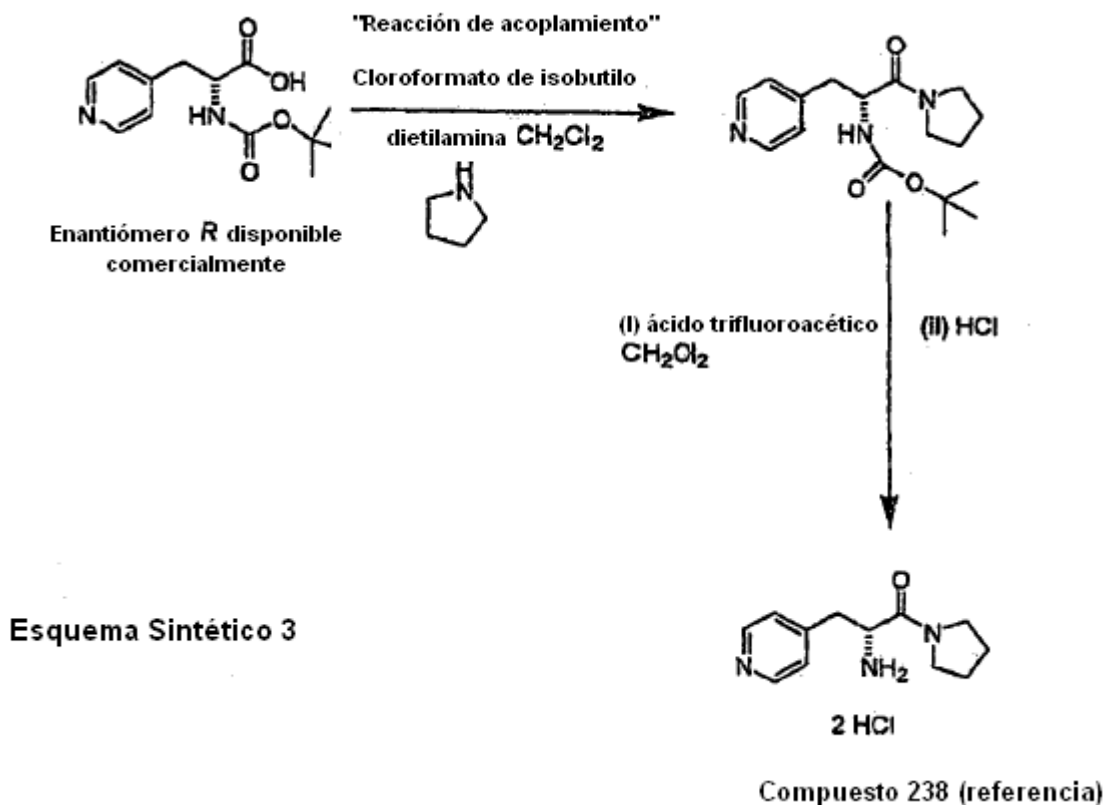
La función amino en la posición 2 del resto de ácido propanoico es, hablando generalmente, más reactiva hacia la acilación y carbamoilación que el grupo hidroxilo en la posición 3. Por lo tanto, los derivados acilados de la función 2-amino pueden prepararse usando cloruros de acilo tales como cloruro de acetilo y cloruro de hexanoilo. (Véase, el Método G y la preparación del Compuesto 51). Los derivados carbamato de la función 2-amino pueden obtenerse usando cloroformatos, tales como bencilcloroformato. (Véase, por ejemplo, la preparación del Compuesto 58). La función butilo terciario carbamoil también puede servir como un grupo protector eliminable de la función 2-amino, (véase, por ejemplo, la preparación de los Compuestos 219 y 224). Cuando la función 2-amino de los compuestos de la invención ya está acilada o presenta un grupo carbamoilo, entonces el grupo 3-hidroxi del resto de ácido propanoico puede someterse a acilación con reactivos tales como anhídrido acético. (Véase, por ejemplo, la preparación del Compuesto 217).

La alquilación de la función 2-amino se lleva a cabo fácilmente condensando el compuesto que presenta el grupo 2-NH₂ con un aldehído para obtener un intermedio de base de Schiff que puede reducirse, sin aislamiento, para proporcionar el compuesto *N*-alquilo, arilalquilo o heteroaril-alquilo. El procedimiento descrito para preparar el Compuesto 234 puede generalizarse para preparar los compuestos de la invención en los que la función 2-amino presenta un grupo aril(hidroxi)alquilo o heteroaril(hidroxi)alquilo.

Varios compuestos de la invención de **Fórmula 2** pueden obtenerse por derivatización de los compuestos de **Fórmula 1**, o por una modificación de las rutas sintéticas que da lugar a compuestos de **Fórmula 1** que serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica a la luz de la presente descripción. Por ejemplo, los compuestos de **Fórmula 2** en los que R₉ es OH o OR₁₁ y R₁₀ es alquilo pueden prepararse usando una "cetona" que presenta el grupo R₁₀, en lugar del "aldehído" en el **Esquema de Reacción General 1**.

Los compuestos de **Fórmula 2** en los que los grupos R₉ y R₁₀ forman conjuntamente un grupo oxima (NOH) pueden obtenerse oxidando el grupo 3-hidroxilo del resto de ácido propanoico al estadio cetona y haciendo reaccionar la cetona resultante con hidroxilamina.

Otra ruta sintética general que puede adaptarse para preparar los compuestos de **Fórmula 2** se ilustra en el Esquema Sintético 3 para sintetizar dihidrocloruro de (*R*)-2-amino-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona, Compuesto 236.



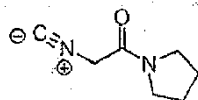
Como entenderán fácilmente los expertos en la técnica, para una ruta sintética más general, tal como la mostrada en el Esquema de Reacción 3, el grupo 4-piridilo puede sustituirse con un grupo R* (como se define en conexión con el Esquema 1) y la pirrolidina puede sustituirse con aminas de la fórmula NH(R**)₂ (R** definido como en conexión con el Esquema de Reacción 1) para proporcionar otros compuestos de **Fórmula 2** análogos al compuesto 236 o a su enantiómero dihidrocloruro de (S)-2-amino-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 240.

Descripción detallada de la síntesis de compuestos preferidos (experimental)

Preparación del compuesto 12

2-Isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098.

- 10 A isocianoacetato de metilo (96% grado técnico, 5,0 g, 47,8 mmoles) agitado y enfriado (0°C) se añadió lentamente en 0,75 h pirrolidina (6,5 mL, 78 mmoles). La mezcla se agitó durante 1,5 h con enfriamiento continuado y se concentró. El aceite resultante se co-evaporó dos veces de CH₂Cl₂:hexano para eliminar la pirrolidina residual. Se obtuvo 2-isociano-1-(pirrolidin-il)etanona BLE 04098 como un sólido amarillo (6,85 g, rendimiento 98 %) y se usó en la etapa siguiente sin purificación.



BLE 04098

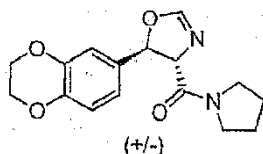
PM: 138,17; Rendimiento: 98%; sólido amarillo; Pf (°C) = 73,9.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,81-2,08 (m, 4H, 2xCH₂), 3,35-3,45 (m, 2H, -NCH₂), 3,50-3,60 (m, 2H, -NCH₂), 4,23 (s, 2H, CH₂CO).

trans-(4,5-Dihidro-5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04100.

- 20 A una disolución agitada y enfriada (0°C) de hidróxido de potasio (0,43 mg, 7,60 mmoles) en MeOH (6,5 mL) se añadieron sucesivamente 1,4-benzodioxan-6-carboxaldehído (1,31 g, 7,96 mmoles) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (1,0 g, 6,57 mmoles). La disolución se agitó 3 h a 0°C y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (100 mL) y agua. La capa orgánica se combinó con 2 extractos adicionales de EtOAc (2 x 100 mL), se

lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. La concentración rindió un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en sílice (EtOAc) para rendir, después de evaporación y secado, *trans*-4,5-dihidro-5-(2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04100 como un aceite incoloro (1,76 g, rendimiento 89 %).



BLE 04100

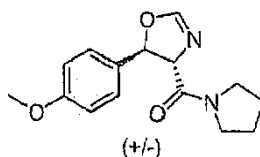
5

PM: 440,49; Rendimiento: 89 %; aceite Incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,75-2,10 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40-3,59 (m, 3H, 1,5xCH₂N), 3,85-4,00 (m, 1H, 0,5xCH₂N), 4,26 (s, 4H, CH₂O), 4,59 (dd, 1H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 2,2 Hz, CH-N), 6,00 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, CH-O), 6,75-6,90 (m, 3H, ArH), 7,00 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, CH=N).

10 ***trans*-(4,5-Dihidro-5-(4-metoxifenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 07074.**

A una disolución agitada y enfriada (0°C) de hidróxido de potasio (0,37 g, 6,57 mmoles) en metanol (30 mL) se añadió una mezcla de 4-metoxi-benzaldehído (0,88 mL, 7,23 mmoles) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (1,0 g, 6,57 mmoles). La disolución se agitó 4 h con enfriamiento continuado y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se combinó con extractos adicionales de acetato de etilo, se lavó con cloruro de sodio acuoso y se secó sobre MgSO₄. La concentración rindió un producto crudo como un sólido vítreo. La cromatografía flash en sílice (acetato de etilo) rindió *trans*-(4,5-dihidro-5-(4-metoxifenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 07074 como un sólido amarillo claro (1,2 g, 90,5%).



SLA 07074

PM: 274,32; Rendimiento: 90,5 %; sólido amarillo claro; Pf (°C): 91,2.

20 R_f: 0,30 (EtOAc).

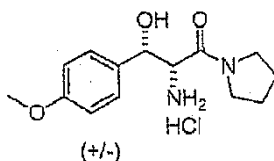
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,75-2,08 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40-3,58 (m, 3H, CH₂N), 3,52 (s, 3H, CH₃O), 3,88-3,98 (m, 1H, CH₂N), 4,59 (dd, 1H, *J* = 7,6 Hz, *J* = 2,2 Hz, CH-N), 6,06 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, CH-O), 6,90 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, ArH), 7,01 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, CH=N), 7,25 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, ArH).

MS-ESI *m/z* (% Int. rel.): 275,1 ([MH]⁺, 10), 247,1 (100).

25 HPLC: Método A, detección UV 280 nm, SLA 07074 RT = 5,2 min, área del pico 92 %.

Hidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona SLA 07078.

A una disolución agitada de *trans*-(4,5-dihidro-5-(4-metoxifenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 07074 (1,61 g, 5,93 mmoles) en metanol (13 mL) se añadió ácido clorhídrico (1mL). Después de calentar a 50°C durante 3h, la mezcla de reacción se concentró y el aceite amarillo resultante se co-evaporó dos veces con acetato de etilo antes de solidificar. La trituración (acetato de etilo) y secado rindieron hidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona SLA 07078 como un sólido blanco (1,64 g, 93 %).



SLA 07078

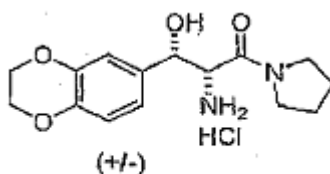
PM: 300,78; Rendimiento: 93 %; Sólido blanco; Pf (°C): 177,0.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 1,32-1,50 (m, 1H, 0,5xCH₂), 1,50-1,88 (m, 3H, 1,5xCH₂), 2,15-2,28 (m, 1H, CH₂N), 3,15-3,42 (m, 3H, 1,5xCH₂N), 3,79 (s, 3H, CH₃O), 4,06 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CH-N), 4,78 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CHO), 6,94 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, ArH), 7,34 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CD_3OD , δ): 24,8, 26,6, 47,2, 47,6, 55,9, 59,6, 73,9, 115,0 (2xC), 128,9 (2xC), 132,5, 161,7, 166,4.

5 **Hidrocloreto de DL-treo-2-amino-3-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 12.**

10 A una disolución agitada de *trans*-4,5-dihidro-5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)oxazol-4-il(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04100 (1,74 g, 5,77 mmoles) en metanol (15 mL) se añadió ácido clorhídrico (1 mL). Después de calentar a 50°C durante 3h, la mezcla de reacción se concentró y el aceite amarillo resultante se co-evaporó dos veces con acetato de etilo antes de solidificar. La trituración (acetato de etilo) y secado rindieron hidrocloreto de DL-treo-2-amino-3-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 12 como un sólido blanco (1,85 g, 95 %).



Compuesto 12

PM: 328,79; Rendimiento: 95,0%; Sólido Blanco; Pf (°C): 176,2.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 1,42-1,58 (m, 1H, 0,5xCH₂), 1,58-1,70 (m, 1H, 0,5xCH₂), 1,70-1,88 (m, 2H, CH₂), 3,20-3,45 (m, 4H, 2xN-CH₂), 4,06 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, CH-N), 4,25 (s, 2H, OCH₂), 4,75 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CH-O), 4,89 (s, 2H, OCH₂), 6,82-6,95 (m, 3H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CD_3OD , δ): 24,9, 26,7, 47,3, 47,6, 59,5, 65,7, 73,6, 116,4, 118,3, 120,3, 133,7, 145,1, 145,6, 166,4.

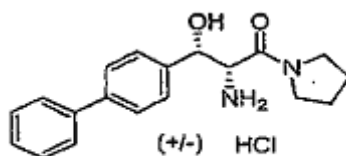
Preparación del Compuesto 18.

20 **Método B:**

25 A una disolución agitada y enfriada (0°C) de hidróxido de potasio (380 mg, 5,80 mmoles) en MeOH (5 mL) se añadieron sucesivamente aldehído (5,80 mmoles) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,8 g, 5,8 mmoles). La disolución se agitó 3 h a 0°C y se concentró. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (100 mL) y agua. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. La concentración rindió un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en sílice (ciclohexano:EtOAc = 70:30 a 0:100) para rendir, después de evaporación y secado, una oxazolina intermedia. A una disolución agitada de oxazolina en metanol (15 mL) se añadió ácido clorhídrico (1 mL, 12 mmoles). Después de calentar a 60°C durante 2h, la mezcla de reacción se concentró y el aceite amarillo resultante se co-evaporó dos veces con MeOH antes de solidificar. La trituración en EtOAc:MeOH = 10:1 seguido de filtración proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

30 **Hidrocloreto de DL-treo-2-amino-3-(bifenil-4-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 18.**

El compuesto se preparó según el método B con 4-fenilbenzaldehído (1,05 g, 5,78 mmoles). El hidrocloreto de DL-treo-2-amino-3-(bifenil-4-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 18 se obtuvo como un sólido marrón claro (0,55 g, rendimiento 28%).



Compuesto 18

35 PM: 346,85; Rendimiento: 28%; Sólido Marrón Claro; Pf (°C): 197,3.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 1,25-1,42 (m, 1H, 0,5xCH₂), 1,50-1,60 (m, 1H, 0,5xCH₂), 1,60-1,80 (m, 1H, 0,5xCH₂), 2,20-2,30

(m, 2H, N-CH₂), 3,15-3,30 (m, 2H, N-CH₂), 3,30-3,45 (1H, m, N-CH₂), 4,13 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz, CH-N), 4,85-4,95 (m, 1H, CH-O), 7,32 -7,38 (m, 1H, ArH), 7,46 (dd, 2H, *J* = 7,1 Hz, *J* = 7,8 Hz, ArH), 7,52 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, ArH), 7,58-7,70 (m, 4H, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,8, 26,5, 47,2, 47,6, 59,5, 78,7, 127,9, 128,1, 128,2, 128,8, 130,0, 139,7, 141,6, 143,3, 166,3.

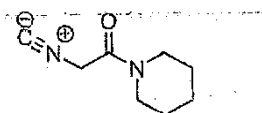
MS-ESI m/z (% Int. rel.): 311,2 ([MH]⁺, 60).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 18 RT = 4,50 min, área del pico 99,9%.

Preparación de derivados 2-isociano: SLA 07116B, SLA 07116C, SLA 07118, SLA 07130A, SLA 07178, y SLA 07184A.

10 **2-Isociano-1-(piperidin-1-il)etanona SLA 07116B.**

Preparado según el Método B con isocianoacetato de metilo (2,46 g, 24,63 mmoles) y piperidina (3,22 mL, 37,85 mmoles). La mezcla de reacción se agitó 1 h a RT y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (50 mL) y la capa orgánica se lavó con 10% ácido cítrico acuoso (2 x 25 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvo 2-isociano-1-(piperidin-1-il)etanona SLA 07116B como un sólido naranja (3,13 g, rendimiento 83%).



SLA 07116B

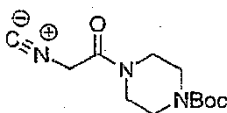
15

PM: 152,19; Rendimiento: 83%; Sólido Naranja; Pf (°C): 81,6.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,56-1,74 (m, 6H, CH₂C), 3,33 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz, CH₂N), 3,58 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz, CH₂N), 4,29 (s, 2H, CH₂CO).

4-(2-Isocianoacetil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo SLA 07116C.

20 Preparado según el Método B con isocianoacetato de metilo (2,51 g, 25,29 mmoles) y éster *tert*-butilico del ácido piperazina-1-carboxílico (6,28 g, 33,85 mmoles). La mezcla de reacción se agitó 1 h a RT y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (50 mL) y la capa orgánica se lavó con 10% ácido cítrico acuoso (2 x 25 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvo 4-(2-Isocianoacetil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo SLA 07116C como un aceite incoloro (0,41 g, rendimiento 6,5 %).



SLA 07116C

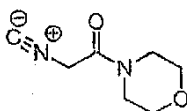
25

PM: 253,14; Rendimiento: 6,5%; Aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,47 (s, 9H, *t*Bu), 3,38 (t, 2H, *J* = 5,3 Hz, CH₂N), 3,45-3,53 (m, 4H, CH₂N), 3,62 (t, 2H, *J* = 5,5 Hz, CH₂N), 4:32 (s, 2H, CH₂CO).

2-Isociano-1-morfolinoetanona SLA 07118.

30 Preparado según el Método B con isocianoacetato de metilo (2,51 g, 25,30 mmoles) y morfolina (3,30 mL, 38,05 mmoles). La mezcla de reacción se agitó 24 h a RT y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (50 mL) y la capa orgánica se lavó con 10% ácido cítrico acuoso (2 x 25 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvo 2-isociano-1-morfolinoetanona SLA 07118 como un aceite marrón (2,28 g, rendimiento 58 %).



SLA 07118

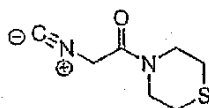
35 PM: 154,17; Rendimiento: 58%; Aceite Marrón.

R_f: 0,20 (EtOAc:ciclohexano = 50:50).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 3,42 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz, CH_2N), 3,65 (t, 2H, $J = 5,1$ Hz, CH_2N), 3,73 (t, 4H, $J = 5,0$ Hz, CH_2O), 4,31 (s, 2H, CH_2CO).

2-Isociano-1-tiomorfolinoetanona SLA 07130A.

- 5 Preparado según el Método B con isocianoacetato de metilo (2,50 g, 25,28 mmoles) y tiomorfolina (4,25 mL, 37,85 mmoles). La mezcla de reacción se agitó 22 h a RT y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (50 mL) y la capa orgánica se lavó con 10% ácido cítrico acuoso (2 x 25 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. Se obtuvo 2-isociano-1-tiomorfolinoetanona SLA 07130A como un sólido amarillo (3,05 g, rendimiento 71%).



SLA 07130A

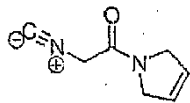
PM: 170,23; Rendimiento: 71%; Sólido Amarillo; Pf ($^{\circ}\text{C}$): 144,4.

- 10 R_f: 0,35 (EtOAc:ciclohexano = 50:50).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 2,68 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{S}$), 3,67 (m, 2H, N- CH_2), 3,90 (m, 2H, N- CH_2), 4,31 (s, 2H, COCH_2).

2-Isociano-1-(2H-pirrol-1(5H)-il)etanona SLA 07178.

- 15 Preparado según el Método B con isocianoacetato de metilo (1,00 g, 10,10 mmoles) y dihidro-1H-pirrol (1,01 mL, 15,15 mmoles). La mezcla de reacción se agitó 5 h a 50°C y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (50 mL) y la capa orgánica se lavó con 10% ácido cítrico acuoso (2 x 25 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. Se obtuvo 2-isociano-1-(2H-pirrol-1(5H)-il)etanona SLA 07178 (1,0 g, rendimiento 73%) como un sólido amarillo.



SLA 07178

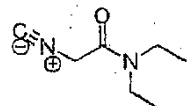
PM: 136,15; Rendimiento: 73%; Sólido Amarillo.

- 20 R_f: 0,35 (EtOAc:ciclohexano = 50:50).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 4,23 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{N}$), 4,31 (s, 2H, CH_2N), 5,80-5,86 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5,90-5,95 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}$).

N,N-Dietil-2-isocianoacetamida SLA 07184A (sólo referencia).

- 25 Preparado según el Método B con isocianoacetato de metilo (2,50 g, 25,29 mmoles) y dietilamina (1,96 mL, 37,94 mmoles). La mezcla de reacción se agitó 5 h a 50°C y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (50 mL) y la capa orgánica se lavó con 10% ácido cítrico acuoso (2 x 25 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. Se obtuvo N,N-dietil-2-isocianoacetamida SLA 07184A (1,213 g, rendimiento 34%) como un aceite marrón.



SLA 07184A

PM: 140,18; Rendimiento: 34%; Aceite Marrón.

R_f: 0,35 (EtOAc:ciclohexano = 50:50).

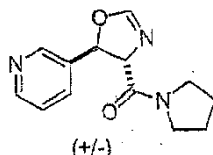
- 30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,15-1,26 (m, 6H, CH_3), 3,21-3,30 (m, 2H, CH_2N), 3,38-3,45 (m, 2H, CH_2N), 4,26 (s 2H, CH_2CO).

Preparación de oxazolinas: BLE 04110B, SLA 07122A, SLA 07124A, SLA 07124B, SLA 07132, BLE 04110A, Compuesto 19, BLE 04124A, BLE 04124B, BLE 04124C, BLE 04124D, BLE 04130B, BLE 04130C, BLE 04130D, BLE 04136B, BLE 04136C, BAL 01016, BLE 04136D, BAL 01014, SLA 07194A, SLA 07174, BAL 01028A, BLA 01028B, SLA 07158 y SLA 07180.

- 35 *trans*-(4,5-Dihidro-5-(piridin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04110B.

Método General D para la formación de oxazolinas:

5 A una disolución agitada y enfriada (0°C) de hidróxido de potasio (0,55 g, 9,80 mmoles) en metanol (10 mL) se añadieron una mezcla de 3-piridina carboxaldehído (1,03 mL, 10,84 mmoles) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (1,50 g, 10,86 mmoles). La disolución se agitó 3 h a 0°C y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y agua. La capa orgánica se combinó con dos extractos adicionales de acetato de etilo (2x100 mL), se lavó con cloruro de sodio acuoso y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. La concentración rindió un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2) para rendir *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04110B (0,95 g, rendimiento 39 %) como un sólido amarillo claro.



10

BLE 04110B

PM: 245,28; Rendimiento: 39%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 107,0.

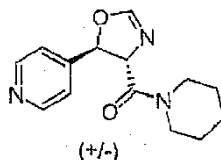
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,78-2,10 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40-3,61 (m, 3H, CH₂N), 3,90-4,04 (m, 1H, CH₂N), 4,59 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,21 (d, 1H, J = 7,7 Hz, CH-O), 7,04 (d, 1H, J = 2,2 Hz, O-CH=N), 7,33 (m, 1H, ArH), 7,64 (m, 1H, ArH), 8,59 (d, 2H, J = 2,8 Hz, ArH).

15

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,2, 26,0, 46,4, 46,6, 75,7, 79,3, 123,7, 133,5, 135,3, 147,6, 149,9, 155,2, 166,2.

***trans*-(4,5-Dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(piperidin-1-il)metanona SLA 07122A.**

20 SLA 07122A se preparó según el método D usando 2-isociano-1-(piperidin-1-il)etanona (0,4 g, 26,3 mmoles), hidróxido de potasio (0,15 g, 26,7 mmoles) en metanol (5 mL) y piridina-4-carbaldehído (0,37 mL, 40,9 mmoles). La disolución se agitó 20 h a 0°C. Se obtuvo *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(piperidin-1-il)metanona SLA 07122A como un sólido amarillo (0,353 g, rendimiento 52%).



SLA 07122A

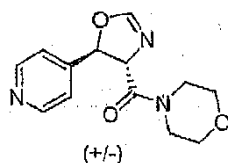
PM: 259,30; Rendimiento: 52%; Sólido Amarillo; Pf (°C): 111,7.

R_f: 0,80 (MeOH:CH₂Cl₂ = 10:90).

25 ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,55-1,78 (m, 6H, 3xCH₂), 3,45-3,60 (m, 2H, CH₂N), 3,70-3,85 (m, 2H, CH₂N), 4,60 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, J = 2,3 Hz, CH-N), 6,27 (d, 1H, J = 7,8 Hz, CH-O), 7,01, (d, 1H, J = 2,3 Hz, CH=N), 7,23 (dd, 2H, J = 4,5 Hz, J = 1,6 Hz, ArH), 8,61 (dd, 2H, J = 4,5 Hz, J = 1,5 Hz, ArH).

***trans*-(4,5-Dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(morfolino)metanona SLA 07124A.**

30 SLA 07118 se preparó según el método D usando 2-isociano-1-morfolinoetanona (0,40 g, 25,95 mmoles), hidróxido de potasio (0,146 g, 26,0 mmoles) en metanol (5 mL) y piridina-4-carbaldehído (0,36 mL, 40,4 mmoles). La disolución se agitó 22 h a 0°C. Se obtuvo *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(morfolino)metanona SLA 07124A como un sólido amarillo (0,168 g, rendimiento 25%).



SLA 07124A

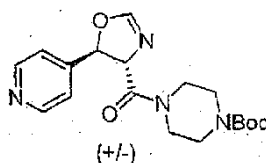
PM: 261,28; Rendimiento: 25%; Sólido Amarillo; Pf (°C): 90,5.

R_f: 0,30 (EtOAc:ciclohexano = 20:80).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 3,46-4,02 (m, 8H, 2xCH₂O, 2xCH₂N), 4,56 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, J = 2,3 Hz, CH-N), 6,27 (d, 1H, J = 7,9 Hz, CH-O), 7,02 (d, 1H, J = 2,3 Hz, CH=N), 7,24 (dd, 2H, J = 4,6 Hz, J = 1,4 Hz, ArH), 8,63 (dd, 2H, J = 4,5 Hz, J = 1,6 Hz, ArH).

5 **trans-(4,5-Dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(4-terc-butiloxicarbonil-piperazin-1-il)metanona SLA 07124B.**

SLA 07124B se preparó según el método D usando 4-(2-isocianoacetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo SLA 07116C (0,41 g, 16,20 mmoles), hidróxido de potasio (0,91 g, 16,2 mmoles) en metanol (5 mL) y piridina-4-carbaldehído (0,227 mL, 25,2 mmoles). La disolución se agitó 22 h a 0°C. Se obtuvo *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(4-terc-butiloxicarbonil-piperazin-1-il)metanona SLA 07124B como un sólido amarillo claro (0,335 g, rendimiento 58%).



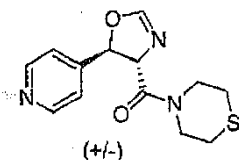
SLA 07124B

PM: 360,41; Rendimiento: 58%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 157,2°C.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,47 (s, 9H, tBu), 3,25-4,02 (m, 8H, CH₂N), 4,58 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, J = 2,3 Hz, CH-N), 6,27 (d, 1H, J = 7,8 Hz, CH-O), 7,01 (d, 1H, J = 2,3 Hz, CH=N), 7,24 (dd, 2H, J = 4,6 Hz, J = 1,4 Hz, ArH), 8,62 (dd, 2H, J = 4,5 Hz, J = 1,6 Hz, ArH).

15 **trans-(4,5-Dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(tiomorfolino)metanona SLA 07132.**

SLA 07132 se preparó según el método D usando 2-isociano-1-tiomorfolinoetanona SLA 07130A (0,752 g, 4,41 mmoles), hidróxido de potasio (0,250 g, 4,45 mmoles) en metanol (10 mL) y piridina-4-carbaldehído (0,436 mL, 4,85 mmoles). La disolución se agitó 24 h a 0°C. Se obtuvo *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(tiomorfolino)metanona SLA 07132 como una espuma amarilla (1,01 g, rendimiento 83%).



SLA 07132

PM: 277,35; Rendimiento: 83%; Espuma Amarilla.

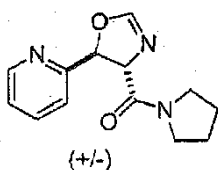
R_f: 0,80 (MeOH:CH₂Cl₂ = 10:90).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 2,53-2,92 (m, 4H, 2xCH₂), 3,58-3,70 (m, 1H, CH₂N), 3,78-3,88 (m, 1H, CH₂N), 4,15-4,30 (m, 2H, CH₂N), 4,56 (dd, J = 7,8 Hz, J = 2,3 Hz, 2H, CH-N), 6,27 (d, 1H, J = 7,8 Hz, CH-O), 7,02 (d, 1H, J = 2,3 Hz, N=CH-O); 7,22 (d, 2H, J = 6,1 Hz, ArH), 8,61 (dd, 2H, J = 6,1 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 27,3, 28,0, 45,4, 48,6, 74,9, 79,6, 120,0 (2xC), 148,5, 150,3 (2xC), 154,8, 166,2.

25 **trans-(4,5-Dihidro-5-(piridin-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04110A.**

BLE 04110A se preparó según el método D usando 2-piridina carboxaldehído (1,02 mL, 10,84 mmoles). Se obtuvo *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04110A como un aceite amarillo claro (0,45 g, rendimiento 19%).



BLE 04110A

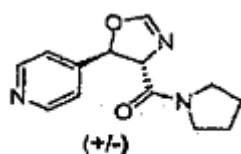
PM: 245,28; Rendimiento: 19%; Aceite Amarillo Claro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,73-2,08 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,35-3,70 (m, 3H, CH_2N), 3,85-4,00 (m, 1H, CH_2N), 5,05 (dd, 1H, $J = 6,9$ Hz, $J = 2,2$ Hz, CH-N), 6,18 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz, CH-O), 7,02 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, O-CH=N), 7,25 (m, 1H, ArH), 7,43 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, ArH), 7,69 (dt, 1H, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,8$ Hz ArH), 8,62 (m, 1H, ArH).

5 $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 24,2, 25,9, 46,3, 46,5, 73,4, 81,3, 121,5, 123,2, 136,8, 149,8, 154,8, 158,0, 166,9.

***trans*-(4,5-Dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona Compuesto 19 (compuesto de referencia).**

10 SLA 07092 se preparó según el método D usando piridina-4-carbaldehído (1,88 mL, 19,76 mmoles), KOH (1,01 g, 18,00 mmoles) en metanol (18 mL) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (2,73 g, 19,76 mmoles). El residuo se repartió entre acetato de etilo (200 mL) y agua (150 mL). La capa orgánica se combinó con extractos adicionales de acetato de etilo (2 x 150 mL), se lavó con cloruro de sodio acuoso (2 x 150 mL) y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. Se obtuvo *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona Compuesto 19 como un sólido blanco (4,32 g, rendimiento 98%).



Compuesto 19

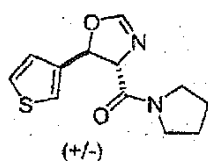
15 PM: 245,28; Rendimiento: 98%; Sólido Blanco; Pf ($^{\circ}\text{C}$) = 69,2.

R_f: 0,65 (MeOH:CH₂Cl₂ = 10:90).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,78-2,06 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,44-3,60 (m, 3H, CH_2N), 3,90-4,01 (m, 1H, CH_2N), 4,52 (dd, 1H, $J = 7,9$ Hz, $J = 2,2$ Hz, CH-N), 6,19 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, CH-O), 7,03 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, N=CH-O), 7,24 (dd, 2H, $J = 4,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz, ArH), 8,61 (dd, 2H, $J = 4,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz, ArH).

20 ***trans*-(4,5-Dihidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124A.**

25 BLE 04124A se preparó según el método D usando tiofen-3-carboxaldehído (0,475 mL, 5,42 mmoles), KOH (0,276 mg, 4,92 mmoles) en metanol (5 mL) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmoles). Después de procesar el residuo obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo para obtener después de filtrar *trans*-(4,5-dihidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04110A como un sólido amarillo claro (0,498 g, rendimiento 40%).



BLE 04124A

PM: 250,32; Rendimiento: 40,5%; Sólido Amarillo Claro; Pf ($^{\circ}\text{C}$): 105,9.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,78-2,10 (m, 4H, CH_2), 3,42-3,61 (m, 3H, CH_2N), 3,90-4,02 (m, 1H, CH_2N), 4,63 (dd, 1H, $J = 7,4$ Hz, $J = 2,2$ Hz, CH-N), 6,20 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, CH-O), 6,98 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, O-CH=N), 7,03 (dd, 1H, $J = 5,0$ Hz, $J = 1,3$ Hz, CH=C), 7,30 (dt, 1H, $J = 3,0$ Hz, $J = 1,3$ Hz, CH=C), 7,36 (dd, 1H, $J = 5,0$ Hz, $J = 3,0$ Hz, CH=C).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 24,2, 26,0, 46,4, 46,6, 74,6, 77,9, 122,7, 125,1, 127,3, 140,4, 155,3, 166,7.

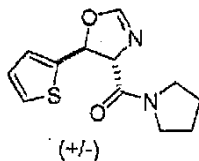
MS-ESI m/z (% Int. rel.): 251,0 ($[\text{MH}]^+$, 17), 223 (40), 179,9 (60), 151,9 (63), 123,9 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, BLE 04124A, RT = 4,4 min, área del pico 98,0%.

***trans*-(4,5-Dihidro-5-(tiofen-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124B.**

35 BLE 04124B se preparó según el método D usando tiofen-2-carboxaldehído (0,507 mL, 5,42 mmoles), KOH (0,276 mg, 4,92 mmoles) en metanol (5 mL) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmoles). Después de procesar el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar lugar después de evaporar a *trans*-(4,5-dihidro-5-(tiofen-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124B como un sólido

amarillo claro (0,713 g, rendimiento 58%).



BLE 04124B

PM: 250,32; Rendimiento: 58%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 71,3.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,78-2,10 (m, 4H, CH_2), 3,42-3,62 (m, 3H, CH_2N), 3,90-4,03 (m, 1H, CH_2N), 4,76 (dd, 1H, $J = 7,3$ Hz, $J = 2,2$ Hz, CH-N), 6,37 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, CH-O), 6,96 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, O-CH=N), 7,00 (dd, 1H, $J = 5,0$ Hz, $J = 3,5$ Hz, CH=C), 7,11 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz, CH=C), 7,33 (dd, 1H, $J = 5,0$ Hz, $J = 0,7$ Hz, CH=C).

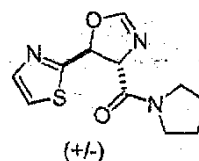
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 24,2, 26,0, 46,4, 46,6, 75,5, 77,6, 126,3 (2xC), 127,1, 142,0, 154,9, 166,3.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 251,0 ($[\text{MH}]^+$, 15), 223 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, BLE 04124B, RT = 3,8 min, área del pico > 90%.

10 **trans-(4,5-Dihidro-5-(tiazol-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124C.**

BLE 04124C se preparó según el método D usando 2-tiazolcarboxaldehído (0,476 mL, 5,42 mmoles), KOH (0,276 mg, 4,92 mmoles) en metanol (5 mL) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmoles). Después de procesar el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar lugar después de evaporar a *trans*-(4,5-dihidro-5-(tiazol-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124C como un aceite incoloro (0,564 g, rendimiento 45,5%).



BLE 04124C

PM: 251,3; Rendimiento: 45,5%; Aceite incoloro.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,80-2,10 (m, 4H, CH_2), 3,47-3,70 (m, 3H, CH_2N), 3,91-4,02 (m, 1H, CH_2N), 5,18 (dd, 1H, $J = 6,4$ Hz, $J = 2,2$ Hz, CH-N), 6,40 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz, CH-O), 6,97 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, O-CH=N), 7,38 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz, CH=C), 7,81 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz, CH=C).

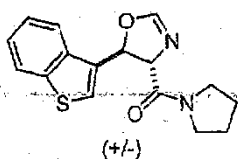
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 24,2, 26,0, 46,4, 46,5, 73,7, 78,2, 120,1, 143,3, 154,3, 166,1, 168,2.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 252,0 ($[\text{MH}]^+$, 18), 225 (30), 198,9 (37), 153,9 (48), 143,0 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, BLE 04124C, RT = 3,5 min, área del pico > 90%.

trans-(5-(Benzo[b]tíofen-3-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124D.

25 BLE 04124D se preparó según el método D usando tianaften-3-carboxaldehído (0,88 g, 5,42 mmoles), KOH (0,276 mg, 4,92 mmoles) en metanol (5 mL) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmoles). Después de procesar el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar lugar después de evaporar a *trans*-(5-(benzo[b]tíofen-3-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124D como un sólido blanco (1,12 g, rendimiento 75,5%).



BLE 04124D

PM: 300,38; Rendimiento: 75,5%; Sólido Blanco; Pf (°C): 92,2.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,75-2,08 (m, 4H, CH_2), 3,36-3,49 (m, 1H, CH_2N), 3,50-3,62 (m, 1H, CH_2N), 3,89-4,00 (m, 1H, CH_2N), 4,75 (dd, 1H, $J = 7,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, CH-N), 6,54 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, CH-O), 7,08 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, O-CH=N), 7,35 (m, 2H, ArH), 7,45 (s, 1H, C=CH-S), 7,67-7,75 (m, 1H, ArH), 7,84-7,92 (m, 1H, ArH).

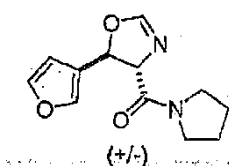
5 $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 24,2, 26,0, 46,5, 46,6, 773,3, 77,7, 121,8, 123,1, 124,1, 124,6, 124,8, 134,0, 136,4, 141,0, 155,4, 166,6.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 301,0 ($[\text{MH}]^+$, 30), 273,0 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, BLE 04124D, RT = 4,2 min, área del pico 92,0%.

***trans*-(5-(Furan-3-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04130B.**

10 BLE 04130B se preparó según el método D usando 3-furaldehído (0,453 g, 5,42 mmoles), KOH (0,276 mg, 4,92 mmoles) en metanol (5 mL) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmoles). Después de procesar el residuo se lavó con un mínimo de acetato de etilo para dar lugar, después de filtrar y secar, a *trans*-(5-(furan-3-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04130B como un sólido blanco (0,837 g, rendimiento 72,5%).



BLE 04130B

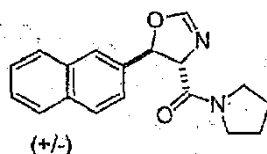
15 PM: 234,25; Rendimiento: 72,5%; Sólido Blanco; Pf ($^{\circ}\text{C}$): 136,7.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,80-2,10 (m, 4H, CH_2), 3,47-3,58 (m, 3H, CH_2N), 3,91-4,02 (m, 1H, CH_2N), 4,61 (dd, 1H, $J = 7,3$ Hz, $J = 2,1$ Hz, CH-N), 6,10 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, CH-O), 6,36 (dd, 1H, $J = 1,6$ Hz, $J = 0,6$ Hz, CH=C), 6,95 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, O-CH=N), 7,44 (t, 1H, $J = 1,6$ Hz, OCH=C); 7,50 (d, 1H, $J = 0,6$ Hz, OCH=C).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 24,2, 26,0, 46,4, 46,6, 70,0, 74,0, 108,1, 124,0, 140,4, 144,2, 155,3, 166,6.

20 ***trans*-(4,5-Dihidro-5-(naftalen-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04130C.**

25 BLE 04130C se preparó según el método D usando 2-naftaldehído (0,847 g, 5,42 mmoles), KOH (0,276 mg, 4,92 mmoles) en metanol (5 mL) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmoles). Después de procesar el residuo se lavó con un mínimo de acetato de etilo para dar lugar, después de filtrar y secar, *trans*-(4,5-dihidro-5-(naftalen-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04130C como un sólido blanco (0,791 g, rendimiento 54,5%).



BLE 04130C

PM: 294,35; Rendimiento: 54,5%; Sólido Blanco; Pf ($^{\circ}\text{C}$): 117,9.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,78-2,07 (m, 4H, CH_2), 3,37-3,49 (m, 1H, CH_2N), 3,49-3,61 (m, 2H, CH_2N), 3,88-3,99 (m, 1H, CH_2N), 4,67 (dd, 1H, $J = 7,7$ Hz, $J = 2,2$ Hz, CH-N), 6,31 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, CH-O), 7,10 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, O-CH=N), 7,38 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,7$ Hz, ArH); 7,45-7,54 (m, 2H, ArH), 7,79-7,90 (m, 4H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 23,8, 25,7, 46,1, 46,2, 75,3, 81,4, 122,7, 124,9, 126,1, 126,2, 127,4, 127,7, 128,7, 132,8, 132,9, 136,5, 155,2, 166,4.

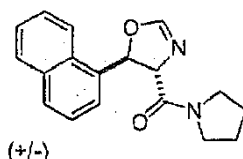
MS-ESI m/z (% Int. rel.): 295,1 ($[\text{MH}]^+$, 40), 267,1 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, BLE 04130C, RT = 4,2 min, área del pico 92,0%.

35 ***trans*-(4,5-Dihidro-5-(naftalen-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04130D.**

BLE 04130D se preparó según el método D usando 1-naftaldehído (0,736 mL, 5,42 mmoles), KOH (0,276 mg, 4,92 moles) en metanol (5 mL) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmoles). Después de

procesar el residuo se purificó por cromatografía en columna en sílice (EtOAc:ciclohexano = 80:20 a 90:10) para dar lugar, después de evaporar, a *trans*-(4,5-dihidro-5-(naftalen-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04130D como una goma incolora (0,850 g, rendimiento 58,5%).



BLE 04130D

5 PM: 294,35; Rendimiento: 58,5 %; Goma incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,75-2,02 (m, 4H, CH_2), 3,25-3,37 (m, 1H, CH_2N), 3,52-3,67 (m, 2H, CH_2N), 3,82 -3,93 (m, 1H, CH_2N), 4,62 (dd, 1H, $J = 7,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, CH-N), 6,89 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, CH-O), 7,16 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, O-CH=N), 7,44-7,58 (m, 4H, ArH), 7,80-7,90 (m, 3H, ArH).

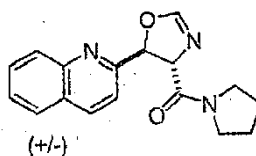
10 ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 24,2, 25,9, 46,5 (2xC), 75,3, 79,2, 122,5, 123,0, 125,4, 126,0, 126,8, 128,7, 129,0, 129,9, 133,9, 135,5, 155,5, 166,9.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 295,1 ($[\text{MH}]^+$, 50), 267,1 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, BLE 04130D, RT = 4,2 min, área del pico 95,0%.

***trans*-(4,5-Dihidro-5-(quinolin-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136B.**

15 BLE 04136B se preparó según el método D usando 2-quinolina carbaldehído (0,852 g, 5,42 mmoles), KOH (0,276 mg, 4,92 mmoles) en metanol (5 mL) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmoles). Después de procesar el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc) para dar lugar, después de evaporar, a *trans*-(4,5-dihidro-5-(quinolin-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136B como un sólido amarillo claro (0,966 g, rendimiento 60,3%).



BLE 04136B

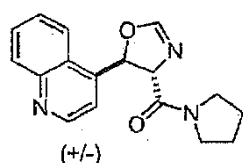
20 PM: 295,34; Rendimiento: 60,3%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 93,8.

^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,85-2,10 (m, 4H, CH_2), 3,50-3,66 (m, 2H, CH_2N), 3,67-3,80 (m, 1H, CH_2N), 3,92-4,03 (m, 1H, CH_2N), 5,32 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, $J = 2,1$ Hz, CH-N), 6,31 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, CH-O), 7,06 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, O-CH=N), 7,51-7,60 (m, 2H, ArH); 7,72 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, ArH), 7,83 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, ArH), 8,07 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, ArH), 8,20 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, ArH).

25 ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 24,3, 26,2, 46,5, 46,7, 73,0, 82,1, 119,2, 126,9, 127,7, 127,8, 129,5, 129,9, 137,2, 147,7, 155,0, 158,2, 167,3.

***trans*-(4,5-Dihidro-5-(isoquinolin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136C.**

30 BLE 04136C se preparó según el método D usando 4-quinolina carbaldehído (0,852 g, 5,42 mmoles), KOH (0,276 mg, 4,92 mmoles) en metanol (5 mL) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmoles). Después de procesar el residuo se lavó con un mínimo de EtOAc para dar lugar, después de filtrar y secar, a *trans*-(4,5-dihidro-5-(isoquinolin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136C como un sólido blanco (0,640 g, rendimiento 40%).



BLE 04136C

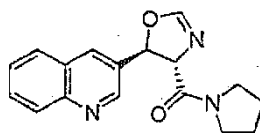
PM: 295,34; Rendimiento: %; Sólido Blanco; Pf (°C): 152,0.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,85-2,08 (m, 4H, CH₂), 3,28-3,40 (m, 1H, CH₂N), 3,54-3,69 (m, 2H, CH₂N), 3,84-3,95 (m, 1H, CH₂N), 4,57 (dd, 1H, J = 6,8 Hz, J = 2,1 Hz, CH-N), 6,93 (d, 1H, J = 6,8 Hz, CH-O), 7,15 (d, 1H, J = 2,1 Hz, O-CH=N), 7,41 (d, 1H, J = 4,5 Hz, ArH); 7,59 (m, 1H, ArH), 7,76 (m, 1H, ArH), 7,91 (d, 1H, J = 8,3 Hz, ArH), 8,16 (d, 1H, J = 8,3 Hz, ArH), 8,92 (d, 1H, J = 4,5 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,2, 25,9, 46,7 (2xC), 75,6, 77,8, 116,4, 123,1, 124,8, 127,5, 129,6, 130,5, 145,5, 148,4, 150,3, 155,0, 166,0.

trans-(4,5-Dihidro-5-(quinolin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01016.

A una disolución agitada y enfriada (0°C) de KOH (0,31 g, 5,43 mmoles) en 5 mL de MeOH se añadieron sucesivamente quinolina-3-carboxaldehído (0,85 g, 5,43 mmoles) y 2-isociano-1-pirrolidin-1-il-etanona BLE 04134 (0,75 g, 5,43 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C hasta la precipitación y se concentró. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (25ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (25 ml). Las fracciones de EtOAc se combinaron, se lavaron dos veces con disolución salina concentrada (2x25 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. Después de evaporar y secar, se obtuvo *trans*-(4,5-dihidro-5-(quinolin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01016 (0,96 g, rendimiento 60%) como un sólido blanco.



(+/-)

BAL 01016

PM: 295,34; Rendimiento: 60%; Sólido Blanco; Pf (°C): 144,4.

Rf: 0,15 (EtOAc).

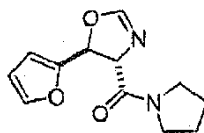
¹H RMN (CDCl₃, δ): 1,75-2,10 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40-3,62 (m, 3 H, CH₂N), 3,90-4,05 (m, 1 H, CH₂N), 4,70 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,40 (d, 1H, J = 7,8 Hz, CH-O), 7,10 (d, 1H, J = 2,2 Hz, OCH=N), 7,58 (dt, 1H, J = 1,1 Hz, J = 8,0 Hz, ArH), 7,73 (dt, 1H, J = 1,4 Hz, J = 6,9 Hz, ArH), 7,83 (dd, 1H, J = 1,2-Hz, J = 8,2 Hz, ArH), 8:12 (m, 2H, ArH), 8,87 (d, 1H, J = 2,2 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,2, 26,0, 46,6, 46,6, 75,8, 79,7, 127,3, 127,5, 127,9, 129,4, 130,0, 132,3, 133,2, 148,1, 148,4, 155,3, 166,2.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 296,1 ([MH]⁺, 5), 314,1 (100).

trans-(5-(Furan2-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136D.

BLE 04136C se preparó según el método D usando 2-furaldehído (0,449 mL, 5,42 mmoles), KOH (0,276 mg, 4,92 mmoles) en metanol (5 mL) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmoles). Después de procesar el residuo se purificó por cromatografía en columna en sílice (ciclohexano:EtOAc = 100:0 a 0:100) para dar lugar, después de evaporar, a *trans*-(5-(furan-2-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136D como un aceite amarillo claro (0,742 g, rendimiento 58,5%).



(+/-)

BLE 04136D

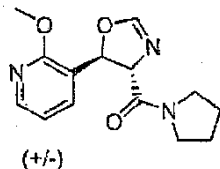
PM: 234,25; Rendimiento: 58,5%; Aceite Amarillo Claro.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,80-2,10 (m, 4H, CH₂), 3,47-3,60 (m, 3H, CH₂N), 3,94-4,06 (m, 1H, CH₂N), 4,94 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,14 (d, 1H, J = 7,4 Hz, CH-O), 6, 7 (dd, 1H, J = 3,3 Hz, J = 1,8 Hz, CH=C), 6,48 (d, 1H, J = 3,3 Hz, CH=C), 6,93 (d, 1H, J = 2,2 Hz, O-CH=N), 7,44 (d, 1H, J = 1,8 Hz, OCH=C).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,2, 26,0, 46,4, 46,5, 71,3, 74,5, 110,2, 110,5, 143,6, 150,4, 155,0, 166,3.

trans-(4,5-Dihidro-5-(2-metoxipiridin-3-il)oxazol)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01014.

BAL 01014 se preparó según el método D usando 2-metoxi-3-piridinacarboxaldehído (0,64 mL, 5,43 mmoles), KOH (0,305 mg, 5,43 mmoles) en metanol (5 mL) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmoles). Después de procesar, se obtuvo *trans*-(4,5-dihidro-5-(2-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01014 (0,74 mg, rendimiento 50%) como un sólido blanco.



BAL 01014

5

PM: 275,30; Rendimiento: 50%; Sólido Blanco; Pf (°C): 110,1.

Rf: 0,25 (EtOAc).

¹H RMN (CDCl₃, δ): 1,82-2,10 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40-3,62 (m, 3 H, CH₂N), 3,80-3,90 (m, 3 H, CH₂N), 3,93 (s, 3H, OMe), 4,61 (dd, 1H, J = 7 Hz, J = 2 Hz, CH-N), 6,14 (d, 1H, J = 7 Hz, CH-O), 6,90 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, J = 5 Hz, ArH), 7,02 (d, 1H, J = 2 Hz, OCH=N), 7,60 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, J = 1,7 Hz, ArH), 8,13 (dd, 1H, J = 5 Hz, J = 1,8 Hz, ArH).

10

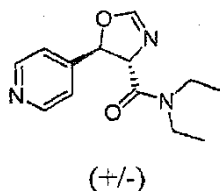
¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,3, 26,1, 46,3, 46,6, 53,5, 73,5, 78,1, 116,8, 122,2, 135,2, 146,5, 155,3, 160,5 y 167,4.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 276,1 ([MH]⁺, 42).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, BAL 01014 RT = 3,63 min, área del pico 97,2%.

***trans*-N,N-Dietil-4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida SLA 07194A (sólo referencia).**

15 SLA 07194A se preparó según el método D usando piridina-4-carbaldehído (1,14 mL, 9,52 mmoles), KOH (0,54 g, 9,60 mmoles) en metanol (5 mL) y N,N-dietil-2-isocianoacetamida SLA 07184A (1,21 g, 8,65 mmoles). Después de procesar y cromatografía en columna en florisil (acetato de etilo) se obtuvo *trans*-N,N-dietil-4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida SLA 07194A como un aceite marrón (0,25 g, rendimiento 12%).



SLA 07194 A

20 PM: 247,29; Rendimiento: 12%; Aceite Marrón.

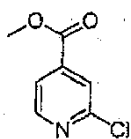
Rf: 0,15 (AcOEt = 100).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,16-1,34 (m, 6H, CH₃), 3,30-3,80 (m, 4H, CH₂N), 4,60 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,22 (d, 1H, J = 7,7 Hz, CH-O), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, CH=N), 7,23 (d, 2H, J = 5,8 Hz, ArH), 8,61 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH).

25 **Preparación de 2-cloropiridina-4-carbaldehído SLA 07156.**

2-Cloropiridina-4-carboxilato de metilo SLA 07150.

30 Se disolvió ácido 2-cloro-isonicotínico (5,10 g, 32,38 mmoles) en metanol (150 mL). Se añadió cloruro de tionilo (12 mL). Esta suspensión se agitó 5 h a 70°C y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en diclorometano (250 mL) se lavó con una disolución de 10% K₂CO₃ acuoso (2 x 150 mL) se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvo 2-cloropiridina-4-carboxilato de metilo SLA 07150 como un sólido amarillo (5,06 g, 91%).



SLA 07150

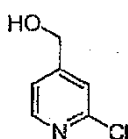
PM: 171,58; Rendimiento: 91%; Sólido Amarillo; Pf (°C): 33,0.

R_f: 0,80 (MeOH:CH₂Cl₂ = 10:90).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 3,98 (s, 3H, CH₃), 7,78 (dd, 1H, J = 5,1 Hz, J = 1,3 Hz, ArH), 7,89 (d, 1H, J = 0,6 Hz ArH), 8,55 (dd, 1H, J = 5,1 Hz, J = 0,6 Hz, ArH).

5 **(2-Cloropiridin-4-il)metanol SLA 07152.**

Se disolvió 2-cloropiridina-4-carboxilato de metilo (2,50 g, 14,60 mmoles) en THF anhidro (50 mL) y esta disolución se enfrió hasta -78°C bajo atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en hexanos (63,3 mL, 63,30 mmoles) estabilizando la temperatura entre -50°C y -70°C. La mezcla de reacción se agitó 1,5 h a -78°C y se dejó permanecer a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió lentamente una disolución de 10% NH₄Cl acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 mL), disolución salina concentrada (2 x 20 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvo (2-cloropiridin-4-il)metanol SLA 07152 como un aceite amarillo (1,97 g, rendimiento 94%).



SLA 07152

PM: 143,71; Rendimiento: 94%; Aceite Amarillo.

15 R_f: 0,35 (EtOAc:ciclohexano = 30:70).

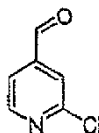
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 2,95 (s ancho, 1H, OH), 4,75 (s, 2H, CH₂O), 7,21 (dd, 1H, J = 5,1 Hz, J = 1,2 Hz, ArH), 7,37 (d, 1H, J = 1,2 Hz ArH), 8,29 (d, 1H, J = 5,1 Hz, ArH).

MS-ESI m/z (int. rel.): 144,0 ([MH]⁺, 100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, SLA 07152 RT = 3,45 min, área del pico 99,9%.

20 **2-Cloropiridina-4-carbaldehído SLA 07156.**

En un matraz de tres bocas de 250 mL equipado con un termómetro de baja temperatura y dos embudos de goteo con compensación se cargó con dicloruro de oxalilo (1,24 g, 9,81 mmoles) en diclorometano (15 mL) y esta disolución se agitó bajo N₂ a -78°C. El primer embudo de goteo con compensación se conectó a una línea de flujo de nitrógeno y se cargó con una disolución de (2-cloropiridin-4-il)metanol SLA 07152 (0,94 g, 6,54 mmoles) con diclorometano (15 mL). El otro se cargó con una disolución de dimetil sulfóxido anhidro (1,7 mL, 19,63 mmoles) en diclorometano (2 mL) y esta disolución se añadió gota a gota (25 min) con el fin de estabilizar la temperatura entre -60°C y -70°C. Al final de la adición, la disolución de reacción se calentó hasta -60°C. durante un periodo de 20 min y la disolución de (2-cloropiridin-4-il)metanol SLA 07152 se añadió gota a gota (50 min) manteniendo la temperatura entre -50°C y -60°C en el reactor y la mezcla de reacción se calentó hasta -45°C durante un periodo de 30 min. El embudo de goteo se lavó con diclorometano (2 x 5 mL) y se cargó con una disolución de trietilamina (480 µl, 6,51 mmoles) en diclorometano (4 mL) que se añadió (10 min) a la mezcla de reacción y finalmente el matraz de reacción se dejó calentar hasta 0°C durante 10 min. La disolución de reacción se transfirió a un embudo de separación de 500 mL cargado con 130 mL de una disolución acuosa al 5% de NH₄Cl. Las dos fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1 M tampón fosfato acuoso (pH = 7; 4x100mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvo 2-cloropiridina-4-carbaldehído SLA 07156 como un sólido naranja (0,740 g, rendimiento 76%).



SLA 07156

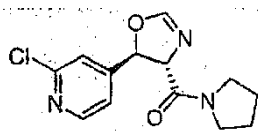
PM: 141,57; Rendimiento: 76%; Sólido Naranja.

R_f: 0,35 (EtOAc:ciclohexano = 30:70).

40 ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 7,65 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 1,3 Hz, ArH), 7,75 (d, 1H, J = 1,3 Hz, ArH) 8,66 (d, 1H, J = 5,0 Hz, ArH), 10,05 (s, 1H, CHO).

trans-(5-(2-Cloropiridin-4-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-il)metanona SLA 07174.

5 SLA 07174 se preparó según el método D usando 2-cloropiridina-4-carbaldehído SLA 07156 (0,12 g, 1,05 mmoles), KOH (0,06 g, 1,05 mmoles) en metanol (10 mL) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,146 g, 1,05 mmoles). La disolución se agitó 24 h con enfriamiento continuo. Después de procesar, se obtuvo *trans*-(5-(2-cloropiridin-4-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 07174 como un sólido amarillo (0,19 g, rendimiento 66%).



(±)

SLA 07174

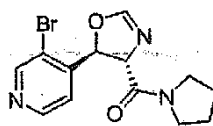
PM: 279,72; Rendimiento: 66%; Sólido Amarillo; Pf (°C): 116,3.

10 ^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,86-2,07 (m, 4H, CH_2), 3,45-3,62 (m, 3H, CH_2N), 3,93-4,01 (m, 1H, CH_2N), 4,50 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H, CH-N), 6,19 d, 1H, $J = 8,0$ Hz, CH-O), 7,02 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, CH=N), 7,17 (td, 1H, $J = 5,1$ Hz $J = 0,9$ Hz, $J = 0,4$ Hz, ArH), 7,29 (d, 1H, $J = 0,7$ Hz, ArH), 8,38 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 22,5, 24,4, 44,9, 45,0, 74,3, 77,3, 117,2, 119,0, 148,6, 150,4, 150,6, 153,1, 164,0.

trans-(5-(3-Bromopiridin-4-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01028A.

15 BAL 01028A se preparó según el método D usando 3-bromo-4-piridinacarboxaldehído (1,010 g, 5,43 mmoles), KOH (0,305 g, 5,43 mmoles) en metanol (5 mL) y 2-isociano-1-pirrolidin-1-il-etanona BLE 04134 (0,75 g, 5,43 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C hasta la precipitación y se concentró. La mezcla se repartió dividió entre EtOAc (50 ml) y H_2O (25 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (25 mL). Las fracciones de EtOAc se combinaron, se lavaron dos veces con disolución salina concentrada (2x25 mL), se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron. Después de evaporar y se obtuvo *trans*-(5-(3-bromopiridin-4-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01028A (1,20 g, rendimiento 68%) como un sólido blanco.



(±)

BAL 01028A

PM: 324,17; Rendimiento: 68%; Sólido Blanco; Pf (°C): 160,8.

Rf: 0,25 (EtOAc = 100).

25 ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 1,82-2,08 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,45-3,65 (m, 3H, CH_2N), 3,80-3,92 (m, 1H, CH_2N), 4,60 (dd, 1H, $J = 2,1$ Hz, $J = 6,1$ Hz, CH-N), 6,30 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz, CH-O), 7,10 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, OCH=N), 7,30 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, ArH), 8,55 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, ArH), 8,72 (s, 1H, ArH).

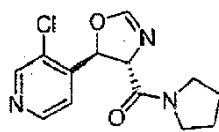
^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 24,3, 26,0, 46,4, 46,6, 74,5, 79,6, 118,6, 121,1, 148,3, 148,8, 152,1, 155,1, 166,2.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 324,1/326,1 ($[\text{MH}]^+$, 50/50), 239,0 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, BAL 01028A RT = 3,50 min, área del pico 96,8%.

30 trans-(5-(3-Cloropiridin-4-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01028B.

BAL 01028B se preparó según el método D usando 2-isociano-1-pirrolidin-1-il-etanona BLE 04134 (0,75 g, 5,43 mmoles), KOH (0,305 g, 5,43 mmoles) en metanol (5 mL) y 3-cloro-isonicotinaldehído (0,769 g, 5,43 mmoles). La disolución se agitó 3 h a 0°C. Se obtuvo *trans*-(5-(3-cloropiridin-4-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01028B (1,20 g, rendimiento 65%) como un sólido blanco.



(+/-)

BAL 01028B

PM: 279,72; Rendimiento: 65%; Sólido Blanco; Pf (°C): 162.

Rf: 0,25 (EtOAc = 100).

5 ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 1,82-2,08 (m, 4H, CH_2), 3,45-3,65 (m, 3H, CH_2N), 3,82-3,93 (m, Hz CH_2N), 4,62 (dd, 1H, $J = 2,1$ Hz, $J = 6,1$ Hz, CH-N), 6,38 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz, CH-O), 7,08 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, OCH=N), 7,33 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, ArH), 8,52 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, ArH), 8,59 (s, 1H, ArH).

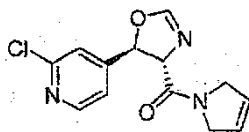
^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,3, 26,0, 46,4, 46,6, 74,4, 77,9, 120,6, 128,8, 146,6, 148,3, 149,7, 155,0, 166,1.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 280,1/282,1 ($[\text{MH}]^+$, 39/14).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, BAL 01028B RT = 3,47 min, área del pico 97,2%.

10 ***trans*-(5-(2-Cloropiridin-4-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(2*H*-pirrol-1(5*H*)-il)metanona SLA 07158.**

15 SLA 07158 se preparó según el método D usando 2-cloropiridina-4-carbaldehído SLA 07156 (0,47 g, 3,31 mmoles), KOH (0,184 g, 3,33 mmoles) en metanol (10 mL) y 2-isociano-1-(2*H*-pirrol-1(5*H*)-il)etanona SLA 07178 (0,410 g, 3,01 mmoles). La disolución se agitó 2 h con enfriamiento continuo. Después de procesar y cromatografía en columna en florisil (EtOAc), se obtuvo *trans*-(5-(2-cloropiridin-4-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(2*H*-pirrol-1(5*H*)-il)metanona SLA 07158 como un sólido amarillo (0,597 g, 84%).



(+/-)

SLA 07158

PM: 277,71; Rendimiento: 84%; Sólido Amarillo; Pf (°C): 90,2.

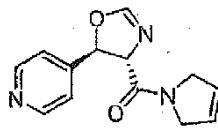
Rf: 0,10 (EtOAc).

20 ^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 4,26-4,37 (m, 3H, CH_2N), 4,48-4,52 (dd, 1H, $J = 2,3$ Hz, $J = 8,0$ Hz, CH-N), 4,75-4,85 (m, 1H, CH_2N), 5,80-5,95 (m, 2H, CH=CH), 6,20 (d, 1H, $J = 8$ Hz, CH-O), 7,02 (d, $J = 2,3$ Hz, CH=N), 7,17 (td, 1H, $J = 5,1$ Hz, $J = 0,8$ Hz, $J = 0,6$ Hz, ArH), 7,30 (t, 1H, $J = 0,6$ Hz, ArH), 8,38 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 53,4, 53,9, 75,8, 78,9, 118,9, 120,7, 125,2, 125,4, 150,3, 151,9, 152,3, 154.

25 ***trans*-(4,5-Dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(2*H*-pirrol-1(5*H*)-il)metanona SLA 07180.**

25 SLA 07180 se preparó según el método D usando piridina-4-carbaldehído (0,293 mL, 2,40 mmoles), KOH (0,13 g, 2,32 mmoles) en metanol (10 mL) y 2-isociano-1-(2*H*-pirrol-1(5*H*)-il)etanona SLA 07178 (0,301 g, 2,20 mmoles). La disolución se agitó 2 h con enfriamiento continuo. Después de procesar y cromatografía en columna en florisil (EtOAc), se obtuvo *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(2*H*-pirrol-1(5*H*)-il)metanona SLA 07180 (0,284 g, rendimiento 53%) como un aceite amarillo.



(+/-)

SLA 07180

30 PM: 243,26; Rendimiento: 53%; Aceite Amarillo.

R_f: 0,15 (AcOEt).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 4,28-4,33 (m, 3H, CH₂N), 4,52-4,56 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 4,73-4,82 (m, 1H, CH₂N), 5,80-5,93 (m, 2H, CH=CH), 6,18 (d, 1H, J = 7,8 Hz, CH-O), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, CH=N), 7,27 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), 8,59 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH).

5 ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 53,6, 53,9, 75,8, 79,7, 120,2, 125,3, 125,6, 148,7, 150,5, 155,3, 166,1.

10 **Preparación de Compuesto 20, Compuesto 21, Compuesto 22, Compuesto 23, Compuesto 24, Compuesto 25, Compuesto 26, Compuesto 27, Compuesto 28, Compuesto 29, Compuesto 30, Compuesto 31, Compuesto 32, Compuesto 34, Compuesto 35, Compuesto 36, Compuesto 37, Compuesto 38, Compuesto 39, Compuesto 40, Compuesto 41, Compuesto 42, Compuesto 43, Compuesto 44, Compuesto 45, Compuesto 46, Compuesto 48, Compuesto 49 y Compuesto 50.**

Método general para hidrólisis ácida de oxazolinas: método E:

Dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 20.

15 A una disolución de *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04110B (0,932 g, 3,80 mmoles) en metanol (10 mL) se añadió ácido clorhídrico al 37% (1,2 mL). Después de calentar (50°C) la mezcla durante 2,25 h la mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se coevaporó dos veces con acetato de etilo. Después de triturar con acetato de etilo, filtración y secado, se obtuvo dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 20 como un sólido blanco (1,10 g, rendimiento 94%).



Compuesto 20

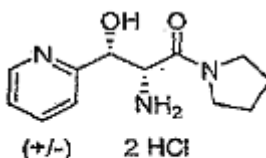
PM: 308,2; Rendimiento: 94%; Sólido Blanco; Pf (°C): 123,4.

20 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,65-2,00 (m, 4H, 2xCH₂), 2,82-3,11 (m, 1H, -CH₂N), 3,30-3,57 (m, 2H, CH₂N), 3,57-3,77 (m, 1H, CH₂N), 4,54 (d, 1H, J = 5,3 Hz, CH-N), 5,38 (d, 1H, J = 5,3 Hz, CH-O), 8,15 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, J = 5,0 Hz, ArH), 8,68 (d, 1H, J = 7,6 Hz, ArH), 8,89 (d, 1H, J = 7,6 Hz, ArH), 8,96 (s, 1H, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,9, 26,9, 47,7, 48,2, 58,1, 69,6, 128,7, 141,5, 141,6, 143,1, 146,5, 165,4.

Dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 21.

25 El Compuesto 21 se preparó según el método E con *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04110 B (0,44 g, 1,79 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (1,0 mL) y metanol (10 mL). Después de 2,5 h a 50°C y procesamiento, se obtuvo dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 21 como un sólido amarillo (0,44 g, rendimiento 84%).



Compuesto 21

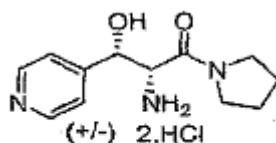
30 PM: 308,28; Rendimiento: 84%; Sólido Amarillo.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,75-2,01 (m, 4H, 2xCH₂), 3,10-3,22 (m, 1H, CH₂N), 3,39-3,60 (m, 2H, CH₂N), 3,63-3,75 (m, 1H, CH₂N), 4,71 (d, 1H, J = 5,0 Hz, CH-N), 5,55 (d, 1H, J = 5,0 Hz, CH-O), 8,05 (t, 1H, J = 6,4 Hz, ArH), 8,13 (d, 1H, J = 8,0 Hz, ArH), 8,61 (t, 1H, J = 8,0 Hz, ArH), 8,84 (d, 1H, J = 5,6 Hz, ArH).

Dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22.

35 El Compuesto 22 se preparó según el método E con *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona Compuesto 19 (0,750 g, 3,07 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (1,0 mL) y metanol (10 mL). Después de

3,0 h a 50°C y procesamiento, se obtuvo dihidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 como un sólido blanco (0,935 g, rendimiento 99%).



Compuesto 22

PM: 308,28; Rendimiento: 99%; Sólido Blanco; Pf (°C): 117,0.

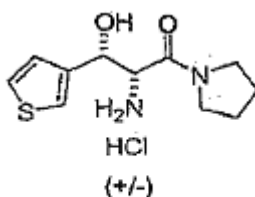
- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 1,75-2,03 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,93-3,08 (m, 1H, CHN), 3,32-3,75 (m, 3H, $2\times\text{CH}_2$), 4,54 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz, CH-N), 5,40 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz, CH-O), 8,21 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz, ArH), 8,94 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz, ArH).

MS-ESI m/z (% int rel.): 236,1 ($[\text{MH}]^+$, 17), 219 (25), 148 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 22 RT = 0,8 min, área del pico 96,3%.

Hidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Compuesto 23.

- 10 El Compuesto 23 se preparó según el método E con *trans*-(4,5-dihidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124A (0,486 g, 1,94 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (0,6 mL) y metanol (10 mL). Después de 3,5 h a 50°C y procesamiento, se obtuvo hidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Compuesto 23 como un sólido blanco (0,480 g, rendimiento 89,5%).



Compuesto 23

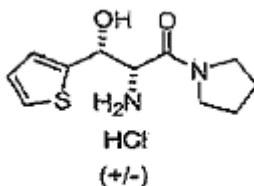
- 15 PM: 276,7; Rendimiento: 89,5%; Sólido Blanco; Pf (°C): 227,4.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 1,47-1,88 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,31-2,46 (m, 1H, CH_2N), 3,18-3,46 (m, 3H, CH_2N), 4,16 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz, CH-N), 4,97 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz, CH-O), 7,14 (dd, 1H, $J = 4,9$ Hz, $J = 1,1$ Hz, ArH), 7,40-7,50 (m, 2H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CD_3OD , δ): 24,9, 26,7, 47,3, 47,6, 59,2, 70,6, 124,1, 127,1, 127,7, 142,3, 166,3.

Hidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-2-il)propan-1-ona Compuesto 24.

- 20 El Compuesto 24 se preparó según el método E con *trans*-(4,5-dihidro-5-(tiofen-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124B (0,677 g, 2,70 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (0,6 mL) y metanol (10 mL). Después de 3,5 h a 50°C y procesamiento, se obtuvo hidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-2-il)propan-1-ona Compuesto 24 como un sólido blanco (0,630 g, rendimiento 84,5%).



Compuesto 24

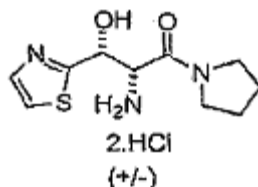
- 25 PM: 276,7; Rendimiento: 84,5%; Sólido Blanco; Pf (°C): 183,2.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 1,49-1,90 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,36-2,48 (m, 1H, CH_2N), 3,20-3,48 (m, 3H, CH_2N), 4,18 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, CH-N), 5,14 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, CH-O), 7,00-7,08 (m, 2H, ArH), 7,45 (dd, 1H, $J = 4,9$ Hz, $J = 1,6$ Hz, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,9, 26,8, 47,3, 47,7, 59,6, 70,5, 126,3, 127,0, 128,2, 144,5, 166,1.

Dihidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiazol-2-il)propan-1-ona Compuesto 25.

5 El Compuesto 25 se preparó según el método E con *trans*-(4,5-dihidro-5-(tiazol-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124C (0,558 g, 2,22 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (0,6 mL) y metanol (10 mL). Después de 3,5 h a 50°C y procesamiento, se obtuvo dihidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiazol-2-il)propan-1-ona Compuesto 25 como un sólido amarillo claro (0,532 g, rendimiento 76,5%).



Compuesto 25

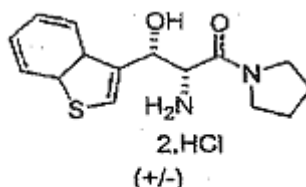
PM: 276,7; Rendimiento: 76,5%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 145,8.

10 ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,75-2,00 (m, 4H, 2xCH₂), 3,05-3,17 (m, 1H, -CH₂N), 3,36-3,58 (m, 2H, CH₂N), 3,58-3,70 (m, 1H, CH₂N), 4,67 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, CH-N), 5,49 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, CH-O), 7,84 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz ArH), 7,99 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,9, 27,0, 47,7, 48,0, 57,5, 69,9, 123,6, 142,1, 165,3, 173,3.

Hidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-(3a,7a-dihidrobenczo[*b*]tiofen-3-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 26.

15 El Compuesto 26 se preparó según el método E con *trans*-(5-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124D (1,050 g, 3,49 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (1,2 mL) y metanol (10 mL). Después de 3,5 h a 50°C y procesamiento, se obtuvo hidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-(3a,7a-dihidrobenczo[*b*]tiofen-3-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 26 como un sólido blanco (0,970 g, rendimiento 85%).



Compuesto 26

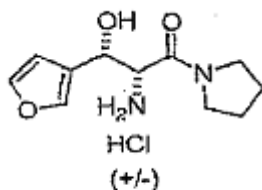
20 PM: 326,84; Rendimiento: 85%; Sólido Blanco; Pf (°C): 207,0.

^1H -RMN (CD_3OD , δ): 0,92-1,09 (m, 2H, 2xCH₂), 1,42-1,60 (m, 2H, 2xCH₂), 1,83-1,98 (m, 1H, CH₂N), 2,76-2,91 (m, 1H, CH₂N), 3,06-3,25 (m, 2H, -CH₂N), 4,30 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz, CH-N), 5,29 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz, CH-O), 7,35-7,43 (m, 2H, ArH), 7,78-7,89 (m, 2H, ArH), 7,90-7,97 (m, 1H, ArH).

25 ^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,5, 26,4, 47,3, 47,4, 59,0, 69,5, 123,1, 124,0, 125,4, 126,1, 126,8, 136,6, 138,3, 141,9, 166,1.

Hidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-(furan-3-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 27.

30 El Compuesto 27 se preparó según el método E con *trans*-(5-(furan-3-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04130B (0,800 g, 3,41 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (0,6 mL) y metanol (10 mL). Después de 3,5 h a 50°C y procesamiento, se obtuvo hidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-(furan-3-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 27 como un sólido blanco (0,738 g, rendimiento 83%).

**Compuesto 27**

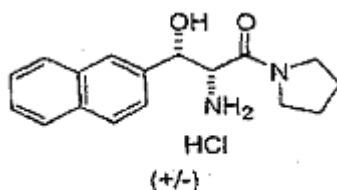
PM: 260,72; Rendimiento: 83%; Sólido Blanco; Pf (°C): 218,0.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,62-1,95 (m, 4H, 2xCH₂), 2,82-2,95 (m, 1H, CH₂N), 3,22-3,38 (m, 1H, CH₂N), 3,39-3,55 (m, 2H, CH₂N), 4,19 (d, 1H, J = 8,4 Hz, CH-N), 4,90 (d, 1H, J = 8,4 Hz, CH-O), 6,49 (m, 1H, ArH), 7,52-7,57 (m, 2H, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,9, 26,7, 47,4, 48,0, 58,7, 67,2, 109,8, 125,9, 142,0, 145,2, 166,3.

Hidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(naftalen-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 28.

El Compuesto 28 se preparó según el método E con *trans*-(4,5-dihidro-5-(naftalen-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04130C (0,745 g, 2,53 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (0,6 mL) y metanol (10 mL). Después de 3,5 h a 50°C y procesamiento, se obtuvo hidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(naftalen-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 28 como un sólido blanco (0,706 g, rendimiento 87%).

**Compuesto 28**

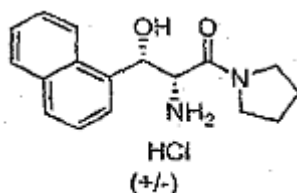
PM: 320,81; Rendimiento: 87%; Sólido Blanco; Pf (°C): 173,8.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 0,93-1,10 (m, 1H, CH₂), 1,20-1,37 (m, 1H, CH₂), 1,44-1,71 (m, 2H, CH₂), 1,99-2,10 (m, 1H, CH₂N), 3,11-3,26 (m, 2H, CH₂N), 3,31-3,41 (m, 1H, CH₂N), 4,23 (d, 1H, J = 9,1 Hz, CH-N), 5,06 (d, 1H, J = 9,1 Hz, CH-O), 7,50-7,63 (m, 3H, ArH), 7,87-7,97 (m, 4H, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,6, 26,3, 47,2, 47,5, 59,4, 74,3, 125,1, 126,9, 127,7, 127,8, 128,8, 129,0, 129,4, 134,5, 135,0, 138,0, 166,4.

Hidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(naftalen-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 29.

El Compuesto 29 se preparó según el método E con *trans*-(4,5-dihidro-5-(naftalen-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04130D (0,794 g, 2,69 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (0,6 mL) y metanol (10 mL). Después de 3,5 h a 50°C y procesamiento, se obtuvo hidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(naftalen-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 29 como un sólido blanco (0,768 g, rendimiento 89%).

**Compuesto 29**

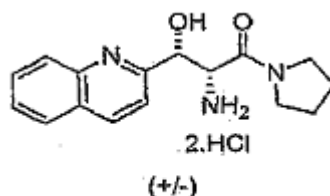
PM: 320,81; Rendimiento: 89%; Sólido Blanco; Pf (°C): 177,8.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 0,71-0,91 (m, 2H, CH₂), 1,29-1,51 (m, 3H, CH₂), 2,54-2,67 (m, 1H, CH₂N), 2,88-3,02 (m, 1H, CH₂N), 3,02-3,16 (m, 1H, CH₂N), 4,27 (d, 1H, J = 9,8 Hz, CH-N), 5,67 (d, 1H, J = 9,8 Hz, CH-O), 7,50-7,61 (m, 3H, ArH), 7,90-7,98 (m, 3H, ArH), 8,08-8,14 (m, 1H, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,4, 26,2, 47,1, 47,3, 59,5, 70,3, 124,0, 126,5 (2xC), 127,2, 127,4, 129,9, 130,4, 132,1, 135,0, 137,1, 166,1.

Dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(quinolin-2-il)propan-1-ona Compuesto 30.

- 5 El Compuesto 30 se preparó según el método E con *trans*-(4,5-dihidro-5-(quinolin-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136B (0,923 g, 3,13 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (0,6 mL) y metanol (15 mL). Después de 3,5 h a 50°C y procesamiento, se obtuvo dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(quinolin-2-il)propan-1-ona Compuesto 30 como un sólido amarillo (1,098 g, rendimiento 98%).



Compuesto 30

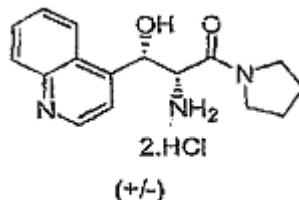
PM: 358,26; Rendimiento: 98%; Sólido Amarillo; Pf (°C): 131,5.

- 10 ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,69-2,07 (m, 4H, CH_2), 3,16-3,34 (m, 3H, CH_2), 3,37-3,60 (m, 2H, CH_2N), 3,77-3,88 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 5,85 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, CH-O), 8,03 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, ArH), 8,17-8,30 (m, 2H, ArH), 8,40 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, ArH), 8,56 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, ArH), 9,25 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, ArH), no observado bajo H_2O (d, 1H, CH-NH_2).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,9, 27,0, 47,9, 48,2, 57,3, 70,3, 121,5, 122,5, 130,4, 130,5, 131,5, 136,5, 140,2, 148,5, 157,8, 164,8.

- 15 **Dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(isoquinolin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 31.**

El Compuesto 31 se preparó según el método E con *trans*-(4,5-dihidro-5-(isoquinolin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136C (0,597 g, 2,02 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (0,4 mL) y metanol (10 mL). Después de 3,5 h a 50°C y procesamiento, se obtuvo dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(isoquinolin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 31 como un sólido blanquecino (0,716 g, rendimiento 99%).



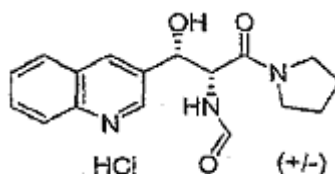
Compuesto 31

- 20 PM: 358,27; Rendimiento: 99%; Sólido Blanquecino; Pf (°C): 158,5.
- 25 ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,04-1,32 (m, 2H, CH_2), 1,51-1,72 (m, 2H, CH_2), 2,05-2,20 (m, 1H, CH_2N), 2,68-2,80 (m, 1H, CH_2N), 3,20-2,47 (m, 1H, CH_2N), 4,57 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, CH-NH_2), 5,99 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, CH-OH), 8,09 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, ArH), 8,27 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, ArH), 8,38 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, ArH), 8,45 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, ArH), 8,55 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, ArH), 9,35 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,6, 26,5, 47,5, 48,0, 58,2, 69,1, 122,3, 122,6, 125,9, 127,7, 131,7, 136,7, 138,9, 146,1, 159,4, 165,2.

Hidrocloruro de N-(DL-treo-1-hidroxi-3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)-1-(quinolin-3-il)propan-2-il)formamida Compuesto 32 (compuesto de referencia).

- 30 El Compuesto 32 se preparó según el método E con *trans*-(4,5-dihidro-5-(quinolin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01016 (0,905 g, 3,41 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (0,6 mL) y metanol (10 mL). Después de 2 h a RT y procesamiento, se obtuvo hidrocloruro de N-(DL-treo-1-hidroxi-3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)-1-(quinolin-3-il)propan-2-il)formamida Compuesto 32 como un sólido blanco (240 mg, rendimiento 20,0%).

**Compuesto 32**

PM: 349,81; Rendimiento: 20,0%; Sólido Blanco; Pf (°C): 203,2.

¹H RMN (CD₃OD, δ): 1,78-2,09 (m, 4H, CH₂), 3,35-3,58 (m, 2 H, CH₂N), 3,58-3,80 (m, 2 H, CH₂N), 5,28 (d, 1H, J= 4 Hz, CH-N), 5,51 (d, 1H, J = 4 Hz, CH-O), 8,00 (t, 2H, J = 7,1 Hz, ArH)), 8,18 (t, 1H, J = 6,9 Hz, ArH), 8,26 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 8,36 (d, 1H, J = 8,3 Hz, ArH), 9,18 (s, 1H, CHO), 9,26 (s, 1H, ArH).

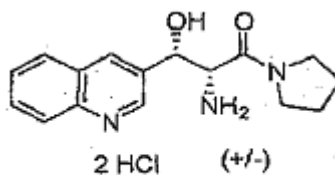
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 25,1, 27,0, 47,5, 48,3, 55,5, 71,2, 121,4, 129,9, 130,6, 131,5, 136,2, 137,3, 138,5, 145,3, 145,8, 163,4, 168,7.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 314 ([MH]⁺, 50), 158,1 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 32 RT = 3,36 min, área del pico 99,9%.

10 **Dihidrocloreto de DL-treo-2-Amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(quinolin-3-il)propan-1-ona Compuesto 33.**

El Compuesto 33 se preparó según el método E con *trans*-(4,5-dihidro-5-(quinolin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01016 (0,91 g, 3,41 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (0,6 mL) y metanol (10 mL). Después de 3 h a 50°C y procesamiento, se obtuvo dihidrocloreto de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(quinolin-3-il)propan-1-ona Compuesto 33 (678 mg, rendimiento 55%) como un sólido blanco.

**Compuesto 33**

PM: 358,26; Rendimiento: 55%; Sólido Blanco; Pf (°C): 190,9.

¹H RMN (CD₃OD, δ): 1,57-1,80 (m, 2H, CH₂), 1,80-1,99 (m, 2H, CH₂), 3,01-3,20 (m, 1H, CH₂N), 3,35-3,61 (m, 2H, CH₂N), 3,61-3,82 (m, 1H, CH₂N), 4,70 (d, 1H, J = 5,0 Hz, CH-N), 5,58 (d, 1H, J = 5,0 Hz, CH-O), 7,96-8,11 (m, 1H, ArH), 8,18-8,29 (m, 1H, ArH), 8,29-8,38 (m, 1H, ArH), 8,38-8,49 (m, 1H, ArH), 9,28 (s, 1H, ArH), 9,34 (s, 1H, ArH).

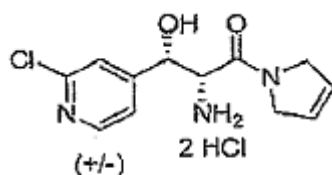
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,9, 26,9, 47,8, 48,3, 58,2, 69,8, 121,8, 130,0, 130,8, 131,9, 135,4, 136,9, 139,3, 145,1, 146,2, 165,6.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 286,2 ([MH]⁺, 100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 33 RT = 3,15 min, área del pico 97,0%.

25 **Dihidrocloreto de DL-treo-2-amino-3-(2-cloropiridin-4-il)-3-hidroxi-1-(2H-pirrol-1(5H)-il)propan-1-ona Compuesto 34.**

El Compuesto 34 se preparó según el método E con *trans*-(5-(2-cloropiridin-4-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(2H-pirrol-1(5H)-il)metanona SLA 07158 (0,597 g, 2,02 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (1,0 mL) y metanol (10 mL). Después de 2 h a temperatura ambiente y procesamiento, se obtuvo dihidrocloreto de DL-treo-2-amino-3-(2-cloropiridin-4-il)-3-hidroxi-1-(2H-pirrol-1(5H)-il)propan-1-ona Compuesto 34 (0,656 mg, rendimiento 91%) como un sólido amarillo claro.

**Compuesto 34**

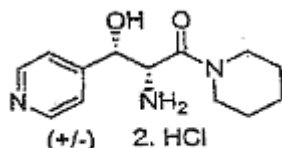
PM: 340,63; Rendimiento: 91%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 196,2.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 3,45-3,50 (m, 1H, CH₂N), 4,04-4,15 (m, 1H, CH₂N), 4,22-4,36 (m, 3H, CH₂N y CHNH₂), 5,05 (d, 1H, J = 7,1 Hz, -CHO), 5,71 (d, 1H, J = 4,3 Hz, CH=CH), 5,84 (d, 1H, J = 4,3 Hz, CH=CH), 7,47 (d, 1H, J = 5,0 Hz, ArH), 7,57 (s, 1H, ArH), 8,39 (d, 1H, J = 5,0 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 54,3, 54,5, 58,2, 71,7, 122,0, 123,5, 125,7, 126,3, 151,0, 152,8, 154,0, 165,8.

Dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(piperidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 35.

El Compuesto 35 se preparó según el método E con *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(piperidin-1-il)metanona SLA 07122A (0,33 g, 1,27 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (1,0 mL) y metanol (10 mL). Después de 3 h a 50°C y procesamiento, se obtuvo dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(piperidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 35 como un sólido amarillo (0,375 g, rendimiento 91%).

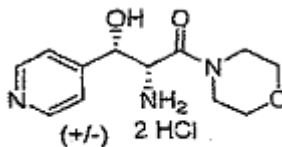
**Compuesto 35**

PM: 322,31; Rendimiento: 91%; Sólido Amarillo; Pf (°C): 145.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,05-1,17 (m, 1H, CH₂) 1,28-1,65 (m, 5H, CH₂), 2,75-3,00 (m, 1H, CH₂N), 3,10-3,22 (m, 1H, CH₂N), 3,23-3,38 (m, 1H, CH₂N), 3,53-3,65 (m, 1H, CH₂N), 4,68 (d, 1H, J = 5,8 Hz, CHNH₂), 5,14 (d, 1H, J = 5,8 Hz, CHO), 8,06 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), 8,79 (d, 2H, J = 6,5 Hz, ArH).

Dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(morfolin-1-il)propan-1-ona Compuesto 36.

El Compuesto 36 se preparó según el método E con *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(morfolino)metanona SLA 07124A (0,146 g, 0,56 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (1,0 mL) y metanol (10 mL). Después de 3 h a 50°C y procesamiento, se obtuvo dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(morfolin-1-il)propan-1-ona Compuesto 36 como un sólido amarillo claro (0,143 g, rendimiento 89%).

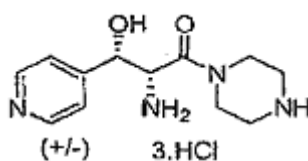
**Compuesto 36**

PM: 287,78; Rendimiento: 89%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 115,9.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 3,32-3,82 (m, 8H, 4xCH₂), 5,41 (d, 1H, J = 5,0 Hz, CHO-), 8,28 (d, 2H, J = 5,9 Hz, ArH), 8,97 (d, 2H, J = 5,8 Hz, ArH), CHNH₂ no observado.

Trihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona Compuesto 37.

El Compuesto 37 se preparó según el método E con *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(4-*terc*-butiloxycarbonil-piperazin-1-il)metanona SLA 07124B (0,31 g, 0,86 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (1,0 mL) y metanol (10 mL). Después de 3 h a 50°C y procesamiento, se obtuvo trihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona Compuesto 37 como un sólido amarillo (0,303 g, 71%).



Compuesto 37

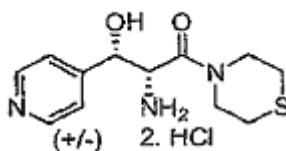
PM: 359,8; Rendimiento: 71%; Sólido Amarillo; Pf (°C): 201,4.

R_f: 0,20 (CH₂Cl₂:MeOH = 90:10), base libre.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 3,31-3,48 (m, 4H, 2xCH₂), 3,63-3,90 (m, 2H, CH₂N), 4,00-4,35 (m, 2H, CH₂N), 5,15 (d, 1H, J = 4,5 Hz, CHNH₂), 5,58 (d, 1H, J = 4,5 Hz, CHO), 8,38 (d, 2H, J = 6,4 Hz, ArH), 9,04 (d, 2H, J = 6,5 Hz, ArH).

Dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-tiomorfolinopropan-1-ona Compuesto 38.

El Compuesto 38 se preparó según el método E con *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(tiomorfolino)metanona SLA 07132 (0,926 g, 3,36 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (1,1 mL) y metanol (10 mL). Después de 3 h a 50°C y procesamiento, se obtuvo dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-tiomorfolinopropan-1-ona Compuesto 38 como un sólido amarillo claro (1,1 g, rendimiento 99%).



Compuesto 38

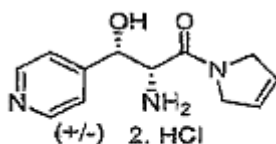
PM: 340,35; Rendimiento: 99%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 200,6.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 2,42-2,52 (m, 1H, CH₂), 2,53-2,70 (m, 1H, CH₂), 2,70-2,90 (m, 2H, CH₂), 3,45-3,71 (m, 2H, CH₂N), 3,87-4,00 (m, 1H, CH₂N), 4,18-4,28 (m, 1H, CH₂N), 5,44 (d, 1H, J = 5,1 Hz, CHO), 8,34 (d, 2H, J = 5,9 Hz, ArH), 9,03 (d, 2H, J = 5,6 Hz, ArH), -CHNH₂ no observado (bajo H₂O).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 27,9, 28,7, 46,6, 50,0, 56,0, 71,3, 126,9 (2xC), 143,2 (2xC), 161,3, 165,7.

Dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(2H-pirrol-1(5H)-il)propan-1-ona Compuesto 39.

El Compuesto 39 se preparó según el método E con *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(2H-pirrol-1(5H)-il)metanona SLA 07180 (0,276 g, 1,14 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (1,0 mL) y metanol (10 mL). Después de 2,5 h a RT y procesamiento, se obtuvo dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(2H-pirrol-1(5H)-il)propan-1-ona Compuesto 39 (343 mg, rendimiento 99%) como un sólido blanco.



Compuesto 39

PM: 306,27; Rendimiento: 99%; Sólido Blanco; Pf (°C): 186,3.

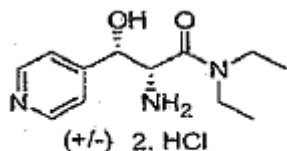
¹H-RMN (CD₃OD, δ): 3,91-4,02 (m, 1H, CH-NH₂), 4,09-4,21 (m, 1H, CH₂), 4,27-4,41 (m, 1H, CH₂), 4,44-4,59 (m, 1H, CH₂), 4,55 (d, 1H, J = 5,7 Hz, CH₂N), 5,46 (d, 1H, J = 5,7 Hz, CHO), 5,80-5,90 (m, 2H, CH=CH), 8,24 (d, 1H, J = 6,3 Hz, ArH), 8,93 (d, 1H, J = 5,7 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 54,6, 54,7, 57,6, 71,0, 125,9, 126,4, 126,8 (2xC), 143,1 (2xC), 161,6, 165,5.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 234,1 ([MH]⁺, 5), 137,1 (100).

Dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-N,N-dietil-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propanamida Compuesto 40 (sólo referencia).

5 El Compuesto 40 se preparó según el método E con *trans*-N,N-dietil-4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida dietilamida SLA 07194A (254 mg, 1,03 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (1,0 mL) y metanol (10 mL). Después de 2 h a RT y procesamiento, se obtuvo dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-N,N-dietil-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propanamida Compuesto 40 (212 mg, rendimiento 67%) como un sólido amarillo claro.

**Compuesto 40**

PM: 310,30; Rendimiento: 67%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 159,6°C.

R_f 0,10 (CH₂Cl₂:MeOH = 90:10), base libre.

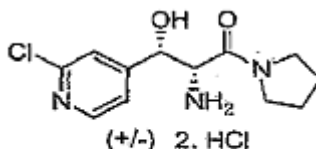
10 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,01-1,12 (m, 6H, 2xCH₃), 3,01-3,31 (m, 3H, CH₂), 3,40-3,52 (m, 1H, CH₂), 4,64 (d, 1H, J = 6,8 Hz, CHN), 5,31 (d, 1H, J = 6,8 Hz, CHO), 8,22 (d, 1H, J = 6,4 Hz, ArH), 8,94 (d, 1H, J = 6,4 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 12,9, 14,4, 42,1, 43,4, 55,9, 72,1, 126,9 (2xC), 143,3 (2xC), 161,5, 166,1.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 238,1 ([MH]⁺, 5), 137,1 (100).

15 Dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-(2-cloropiridin-4-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 41.

El Compuesto 41 se preparó según el método E con *trans*-(5-(2-cloropiridin-4-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 07174 (0,179 g, 0,64 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (1,0 mL) y metanol (7 mL). Después de 2 h a RT y procesamiento, se obtuvo dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-(2-cloropiridin-4-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 41 (212 mg, 67 (142 mg, rendimiento 65%) como un sólido amarillo claro.

**Compuesto 41**

20 PM: 342,65; Rendimiento: 65%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 184,3.

R_f 0,15 (CH₂Cl₂:MeOH = 90:10), base libre.

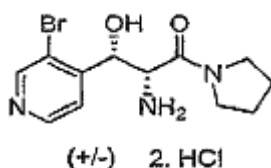
25 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,50-1,90 (m, 4H, 2xCH₂), 2,50-2,61 (m, 1H, CH₂N), 3,25-3,38 (m, 1H, CH₂N), 3,40-3,53 (m, 2H, CH₂N), 4,26 (d, 1H, J = 7,7 Hz, CHN), 4,99 (d, 1H, J = 7,7 Hz, CHO), 7,45 (d, 1H, J = 4,5 Hz, ArH), 7,53 (s, 1 H, ArH), 8,41 (d, 1H, J = 4,9 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,9, 26,7, 47,5, 48,0, 58,4, 71,9, 122,0, 123,5, 151,1, 152,7, 154,0, 165,7.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 270,1/272,1 ([MH]⁺, 40/13), 171,0/172,0 (100/32).

Dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-(3-bromopiridin-4-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 42.

30 El Compuesto 42 se preparó según el método E con *trans*-(5-(3-bromopiridin-4-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01028A (1,141 g, 3,52 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (0,6 mL) y metanol (15 mL). Después de 3 h a 50°C y procesamiento, se obtuvo dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-(3-bromopiridin-4-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 42 como un sólido blanco (667 mg, rendimiento 49%).

**Compuesto 42**

PM: 387,10; Rendimiento: 49,0%; Sólido Blanco; Pf (°C): 216,3.

¹H RMN (CD₃OD, δ): 1,73-1,99 (m, 4H, 2xCH₂), 3,01-3,05 (m, 1H, CH₂N), 3,44-3,51 (m, 2H, CH₂N), 3,60-3,73 (m, 1H, CH₂N), 4,60 (d, 1H, J = 5,5 Hz, CH-N), 5,54 (d, 1H, J = 5,5 Hz, CH-O), 8,26 (d, 1H, J = 5,7 Hz, ArH), 8,86 (d, 1H, J = 5,7 Hz, ArH), 9,10 (s, 1H, ArH).

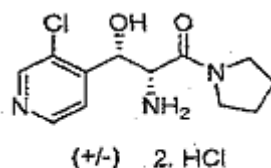
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,8, 27,1, 56,4, 70,1, 122,7, 127,6, 145,1, 148,4, 156,8, 165,0, 2xC no observado.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 314,1/316,1 ([MH]⁺, 35/35), 215,0/217 (50/50).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 42 RT = 3,08 min, área del pico 92,8%.

10 **Dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-(3-cloropiridin-4-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 43.**

El Compuesto 43 se preparó según el método E con *trans*-(5-(3-cloropiridin-4-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01028B (0,925 g, 3,31 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (0,6 mL) y metanol (15 mL). Después de 2 h a 50°C y procesamiento, se obtuvo dihidrocloruro de DL-treo-2-amino-3-(3-cloropiridin-4-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 43 como un sólido blanco (599 mg, rendimiento 53%).

**Compuesto 43**

15 PM: 342,65; Rendimiento: 53%; Sólido Blanco; Pf (°C): 214,0.

¹H RMN (CD₃OD, δ): 1,75-2,02 (m, 4H, 2xCH₂), 3,13-3,25 (m, 1H, CH₂N), 3,39-3,62 (m, 2H, CH₂N), 3,65-3,80 (m, 1H, CH₂N), 4,66 (d, 1H, J = 4,5 Hz, CH-N), 5,66 (d, 1H, J = 4,6 Hz, CH-O), 8,40 (d, 1H, J = 5,8 Hz, ArH), 8,93 (d, 1H, J = 5,8 Hz, ArH), 9,13 (s, 1H, ArH).

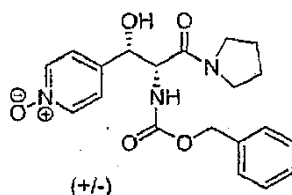
20 ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 23,3, 25,6, 46,6, 46,8, 54,6, 66,5, 126,5, 132,4, 141,7, 142,9, 155,6, 163,4.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 270/272 ([MH]⁺; 33/11), 171/173 (100/32).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 43 RT = 2,80 min, área del pico 97,2%.

25 **DL-treo-3-Hidroxi-1-oxo-3-(1-oxi-piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato BAL 01060.**

A una disolución de DL-treo-3-hidroxi-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato (300 mg, 0,81 mmoles, base libre obtenida del Compuesto 58 por tratamiento con K₂CO₃, CH₂Cl₂) en diclorometano (40 mL) se añadió MCPBA (350 mg, 2,03 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:MeOH = 70:30). Se obtuvo DL-treo-3-hidroxi-1-oxo-3-(1-oxi-piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato BAL 01060 como un sólido blanco (292 mg, rendimiento 94%).



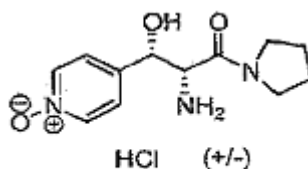
BAL 01060

PM: 385,41; Rendimiento: 94%; Sólido Blanco.

¹H RMN CDCl₃, δ): 1,71-2,00 (m, 4H, 2xCH₂), 3,35-3,53 (m, 3H, CH₂N), 3,54-3,68 (m, 1H, CH₂N), 4,65 (dd, 1H, J = 9,6 Hz, J = 2,0 Hz, CH-N), 4,90-5,12 (m, 3H, CH₂O y OH), 5,20 (d, 1H, J = 1,9 Hz, CH-O), 5,83 (d, 1H, J = 9,6 Hz, NH), 7,20-7,40 (m, 7H, ArH), 8,08 (d, 2H, J = 7,1 Hz, ArH).

Hidrocloruro de DL-*treo*-2-Amino-3-hidroxi-3-(1-oxi-piridin-4-il)-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona -Compuesto 44.

Se disolvió éster bencílico del ácido [2-hidroxi-2-(1-oxi-piridin-4-il)-1-(pirrolidina-1-carbonil)-etil]-carbámico BAL 01060 (0,26 g, 0,67 mmoles) en una disolución 6 N de ácido clorhídrico (10 mL). La disolución se agitó durante 0,75 h a 100°C. El residuo se concentró, se disolvió en MeOH:EtOAc = 50:50 y se calentó a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se evaporó, se trituró en MeOH y se filtró para obtener hidrocloreto de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(1-oxi-piridin-4-il)-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona Compuesto 44 (65 mg, rendimiento 33%) como un sólido blanco.



Compuesto 44

PM: 287,74; Rendimiento: 33%; Sólido Blanco; Pf (°C): 178,5.

¹H RMN (D₂O, δ): 1,55-1,93 (m, 4H, 2xCH₂), 2,65-3,80 (m, 1H, CH₂N), 3,22-3,56 (m, 3H, CH₂N), 4,43 (d, 1H, J = 7,6 Hz, CH-N), 5,19 (d, 1H, J = 7,6 Hz, CH-O), 7,69 (d, 2H, J = 6,1 Hz, ArH), 8,39 (d, 2H, J = 6,9 Hz, ArH).

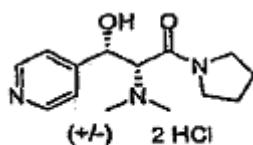
¹³C-RMN (D₂O, δ): 24,1, 25,8, 47,3, 48,0, 57,4, 70,5, 125,7 (2×C), 139,9 (2×C), 143,7, 165,1.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 252,1 ([MH]⁺, 18), 120,0 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 44 RT = 0,8 min, área del pico 99,9%.

Dihidrocloruro de DL-*treo*-2-(dimetilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 45.

Se agitaron dihidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 (0,50 g, 1,62 mmoles) y para formaldehído (0,245 g, 8,11 mmoles) en metanol (25 mL) durante 10 min. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,612 g, 9,73 mmoles). La disolución se agitó 19 h a 50°C y se concentró. El residuo se repartió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se basificó con 1N hidróxido de sodio (pH = 10). La capa orgánica se combinó con extractos adicionales de diclorometano, se lavó con cloruro de sodio acuoso y se secó con MgSO₄. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 95:05). Se obtuvo DL-*treo*-2-(dimetilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona SLA 07140 (187 mg, 44%) como un aceite amarillo. A una disolución agitada de DL-*treo*-2-(dimetilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona SLA 07140 (0,142 g, 0,54 mmoles) en acetato de etilo (5 mL) se añadieron gota a gota mediante una jeringa 4 mL de una disolución de HCl en Et₂O (0,3 M). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó. Se obtuvo dihidrocloruro de DL-*treo*-2-(dimetilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 45 (0,077 g, rendimiento 43%) como un sólido blanco.



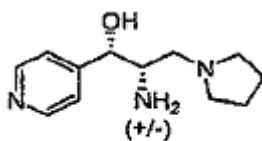
Compuesto 45

PM: 336,34; Rendimiento: 43%; Sólido Blanco; Pf (°C): 201,0.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,48-1,64 (m, 2H, CH₂), 1,65-1,83 (m, 2H, CH₂), 2,60-2,72 (m, 1H, CH₂N), 3,15-3,33 (m, 1H, CH₂), 3,30-3,52 (m, 2H, CH₂), 4,60 (d, 1H, J = 8,4 Hz, CHNH₂), 5,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz, CHO), 8,10 (d, 2H, J = 6,6 Hz, ArH), 8,84 (d, 2H, J = 6,7 Hz, ArH).

5 **DL-*treo*-2-Amino-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Compuesto 46 (compuesto de referencia).**

A una suspensión agitada de dihidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 (0,86 g, 2,80 mmoles) en tetrahidrofurano (108 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente, en dos partes, hidruro de litio aluminio (0,64 g, 16,82 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 20 h y se paró mediante una adición lenta, gota a gota, de 2 N hidróxido de sodio acuoso (8,4 mL, 6 eq). El precipitado amarillo se filtró. La capa orgánica se lavó con agua (80 mL) y la capa orgánica se retiró y se combinó con extractos adicionales de acetato de etilo (4 x 200 mL) y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ = 94:05:01). Después de evaporar y de secar, se obtuvo DL-*treo*-2-amino-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Compuesto 46 (0,075 g, rendimiento 12%) como un sólido amarillo claro.



Compuesto 46

15

PM: 221,30; Rendimiento: 12%; Sólido Amarillo Claro.

R_f: 0,35 (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ = 90:08:02).

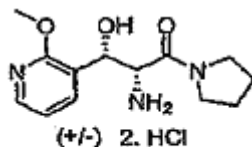
¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,60-1,80 (m, 4H, 2xCH₂), 2,30-2,80 (m, 6H, 3xCH₂N), 3,14-3,19 (m, 1H, CHNH₂), 4,68 (d, 1H, J = 3,0 Hz, CHO), 7,30 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), 8,55 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH).

20 ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 23,5 (2xC), 54,1, 54,7 (2xC), 60,1, 74,5, 121,4 (2xC), 149,5 (2xC), 152,1.

MS-ESI m/z (int. rel.): 222,1 ([MH]⁺, 100), 205,0 (80), 189,0 (45), 151,0 (70), 134,0 (42), 121,9 (100), 107,9 (40).

Dihidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 48.

25 Se disolvió *trans*-(4,5-dihidro-5-(2-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01014 (0,465 g, 1,69 mmoles) en metanol (6 mL). La disolución de ácido clorhídrico (37%, 0,3 mL) se añadió mediante una jeringa a RT. La mezcla se agitó durante 3 h a RT. El residuo se concentró, se disolvió en el mínimo de MeOH, se precipitó con EtOAc y se filtró para obtener un sólido blanco dihidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 48 (103 mg, rendimiento 18,0%).



Compuesto 48

30 PM: 338,23; Rendimiento: 18,0%; Sólido Blanco; Pf (°C): 171,5.

¹H RMN (CD₃OD, δ): 1,85-2,10 (m, 4H, CH₂), 3,30-3,82 (m, 4 H, CH₂N), 4,26 (s, 3H, OCH₃), 4,60 (d, 1H, J = 3,7 Hz, CH-N), 5,45 (d, 1H, J = 3,7 Hz, CH-O), 7,39 (dd, 1H, J = 5,6 Hz, J = 7,3, ArH), 8,32 (dd, 1H, J = 5,6 Hz, J = 7,3 Hz, ArH).

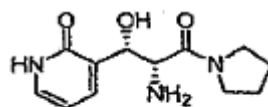
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,9, 27,1, 47,8, 47,9, 56,4, 56,7, 66,0, 119,2, 125,6, 141,5, 143,9, 160,6, 166,1.

35 MS-ESI m/z (% Int. rel.): 266,2 ([MH]⁺, 30), 248,2,0 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 48 RT = 3,31 min, área del pico 97,9%.

Hidrocloruro de 3-(DL-*treo*-2-amino-1-hidroxi-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-1*H*-piridin-2-ona Compuesto 49 (compuesto de referencia).

5 Se disolvió *trans*-(4,5-dihidro-5-(2-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01014 (0,684 g, 2,487 mmoles) en metanol (10 mL). Se añadió una disolución de ácido clorhídrico (37%, 0,6 mL) mediante jeringa a RT. La mezcla se agitó durante 22 h a reflujo. El residuo se concentró, se trituró con EtOAc y se filtró para obtener un sólido amarillo claro hidrocloruro de 3-(DL-*treo*-2-amino-1-hidroxi-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-1*H*-piridin-2-ona Compuesto 49 (136 mg, rendimiento 19,0%).



HCl

(+/-)

Compuesto 49

PM: 287,74; Rendimiento: 19,0%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 180.

10 ^1H RMN (CD_3OD , δ): 1,82-2,09 (m, 4H, 2x CH_2), 3,35-3,80 (m, 4 H, 2x CH_2N), 4,63 (s, 1H, CH-N), 5,17 (s, 1H, CH-O), 6,56 (t, 1H, ArH), 7,5 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz, ArH), 7,86 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,2, 26,0, 46,6, 46,6, 75,8, 79,7, 127,3, 127,5, 127,9, 129,4, 130,0, 132,3, 133,2, 148,1, 148,4, 155,3, 166,2.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 252,1 ($[\text{MH}]^+$, 18), 163,0 (100).

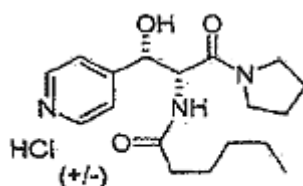
15 HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 49 RT = 1,13 min, área del pico 84,0%.

Preparación de Compuesto 51, Compuesto 52, Compuesto 53, Compuesto 54, Compuesto 55, Compuesto 56 y Compuesto 57.**Procedimientos generales:****Método F:**

20 A una suspensión de dihidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 (0,150 g, 0,44 mmoles) en CH_2Cl_2 (4 mL) se añadió TEA (0,185 mL, 1,32 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se enfrió en un baño de hielo con agitación continua. El cloruro de acilo (0,484 mmoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (1 mL) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, se agitó durante 16 h y se repartió con H_2O (3 x 4 mL), se lavó con
25 disolución salina concentrada (3 x 4 mL), NaOH (0,5 M, 3 x 4 mL) y la capa orgánica se evaporó, se adsorbió en gel de sílice (0,3 g) con EtOAc. El producto deseado se aisló por cromatografía en columna usando un gradiente 0 a 8% [v/v] MeOH en EtOAc. El sólido obtenido se disolvió en etanol (1 mL) y se añadió una disolución de HCl (0,8 M, 1 mL) en EtOH. La evaporación de los volátiles dio lugar a la sal hidrocloruro correspondiente.

30 **Hidrocloruro de N-(DL-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)hexanamida Compuesto 51.**

El compuesto se preparó según el método F con cloruro de hexanoilo (59 mg, 0,484 mmoles) y dihidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22. Se obtuvo hidrocloruro de N-(DL-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)hexanamida Compuesto 51 como un sólido blanquecino. (56 mg, rendimiento 34%).

**Compuesto 51**

35

PM: 369,89; Rendimiento: 34%; Sólido Blanquecino; Pf (°C): 182,0.

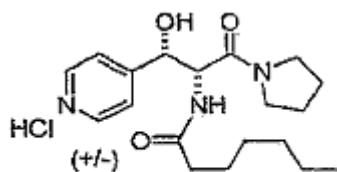
$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 0,84 (t, 3H, $J = 6,7$, CH_3), 1,10-1,32 (m, 4H, CH_2), 1,35-1,50 (m, 2H, CH_2), 1,80-2,00 (m, 4H, CH_2), 2,05-2,30 (m, 2H, CH_2), 3,35-3,45 (m, 2H, CH_2), 3,50-3,65 (m, 2H, CH_2), 5,09 (d, 1H, $J = 3,7\text{Hz}$, N-CH), 5,38 (d, 1H, $J = 3,7\text{ Hz}$, O-CH), 8,14 (d, 2H, $J = 6,3\text{ Hz}$, ArH), 8,80 (d, 2H, $J = 6,3\text{ Hz}$, ArH).

MS-ESI m/z (% int. rel.): 334,2 ($[\text{MH}]^+$, 10).

5 HPLC: Método A, detección UV 214 nm, Compuesto 51 RT = 3,90 min, área del pico 99,0%.

Hidrocloreto de *N*-(DL-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)heptanamida Compuesto 52.

10 El compuesto se preparó según el método F con cloruro de heptanoilo (72 mg, 0,484 mmoles) y dihidrocloreto de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22. Se obtuvo hidrocloreto de *N*-(DL-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)heptanamida Compuesto 52 como un sólido blanquecino. (192 mg, rendimiento 66%).



Compuesto 52

PM: 383,91; Rendimiento: 66%; Sólido Blanquecino; Pf ($^{\circ}\text{C}$): 187,1.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 0,88 (t, 3H, $J = 3,7\text{ Hz}$, CH_3), 1,15-1,37 (m, 6H, CH_2), 1,37 (m, 2H, CH_2), 1,85-2,02 (m, 4H, CH_2), 1,18-2,27 (m, 2H, CH_2), 3,37-3,50 (m, 2H, N- CH_2), 3,55-3,70 (m, 2H, N- CH_2), 5,14 (d, 1H, N-CH), 5,42 (d, 1H, O-CH), 8,19 (d, 2H, $J = 6,3\text{ Hz}$, ArH), 8,83 (d, 2H, $J = 6,3\text{ Hz}$, ArH).

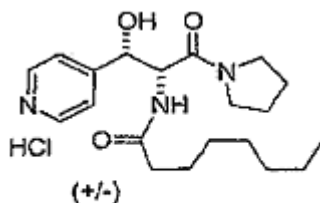
$^{13}\text{C-RMN}$ (CD_3OD , δ): 14,4, 23,6, 25,0, 26,7, 27,0, 29,9, 32,6, 36,4, 47,5, 56,7, 72,6, 126,6, 142,0, 164,5, 169,2, 175,9.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 348,2 ($[\text{MH}]^+$, 10).

20 HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 52 RT = 4,10 min, área del pico 99,0%.

Hidrocloreto de *N*-(DL-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)octanamida Compuesto 53.

25 El compuesto se preparó según el método F con cloruro de octanoilo (78 mg, 0,484 mmoles) y dihidrocloreto de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22. Se obtuvo hidrocloreto de *N*-(DL-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)octanamida Compuesto 53 como un sólido blanquecino. (131 mg, rendimiento 75%).



Compuesto 53

PM: 397,94; Rendimiento: 75%; Sólido Blanquecino; Pf ($^{\circ}\text{C}$): 185,9.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 0,91 (t, 3H, $J = 6,4\text{ Hz}$, CH_3), 1,12-1,37 (m, 8H, CH_2), 1,40-1,52 (m, 2H, CH_2), 1,81 (m, 4H, CH_2), 2,12-2,25 (m, 2H, CH_2), 3,40-3,52 (m, 2H, N- CH_2), 3,55-3,65 (m, 2H, N- CH_2), 5,14 (d, 1H, $J = 3,7\text{ Hz}$, N-CH), 5,43 (d, 1H, $J = 3,7\text{ Hz}$, OCH), 8,19 (d, 2H, $J = 6,3\text{ Hz}$, ArH), 8,84 (d, 2H, $J = 6,3\text{ Hz}$, ArH).

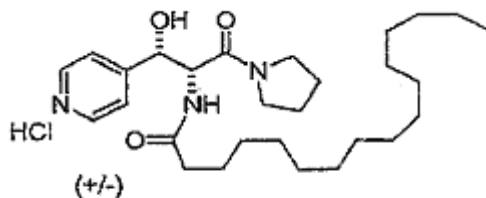
$^{13}\text{C-RMN}$ (CD_3OD , δ): 14,4, 23,7, 24,9, 25,0, 25,5, 26,8, 27,0, 30,1, 30,2, 32,8, 34,3, 36,5, 47,5, 56,8, 71,6, 72,6, 126,7, 126,9, 142,1, 143,7, 164,5, 169,2, 176,0.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 362,2 ($[\text{MH}]^+$, 10).

35 HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 53 RT = 4,37 min, área del pico 99,9%.

Hidrocloruro de *N*-(DL-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)palmitamida
Compuesto 54.

5 El compuesto se preparó según el método F con cloruro de palmitoilo (133 mg, 0,484 mmoles) y dihidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22. Se obtuvo hidrocloruro de *N*-(DL-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)palmitamida Compuesto 54 como un sólido blanquecino. (105 mg, rendimiento 47%).

**Compuesto 54**

PM: 510,15; Rendimiento: 47%; Sólido Blanco; Pf (°C): 185,9.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 0,92 (t, 3H, CH_3), 1,18 -1,42 (m, 24H, CH_2), 1,42-1,58 (m, 2H, CH_2), 1,85 (m, 4H, CH_2), 2,15 (m, 2H, CH_2), 3,41-3,50 (m, 2H, CH_2), 3,50-3,68 (m, 2H, CH_2), 5,14 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, N-CH), 5,42 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, O-CH), 8,18 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, ArH), 8,82 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz, ArH).

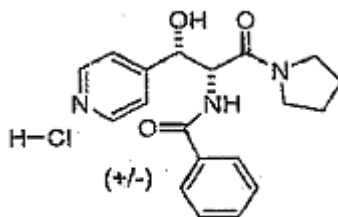
$^{13}\text{C-RMN}$ (CD_3OD , δ): 14,4, 23,7, 25,0, 26,8, 27,0, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 33,1, 36,4, 47,5, 56,8, 72,6, 126,6, 142,1, 164,5, 169,2, 175,9.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 474,2 ($[\text{MH}]^+$, 40).

15 HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 54 RT = 6,36 min, área del pico 97,0%.

Hidrocloruro de *N*-(DL-*treo*-1-hidroxi-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)benzamida
Compuesto 55.

20 El compuesto se preparó según el método F con cloruro de benzoilo (141 mg, 0,484 mmoles) y dihidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22. Se obtuvo hidrocloruro de *N*-(DL-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)benzamida Compuesto 55 como un sólido blanquecino. (67 mg, rendimiento 34%).

**Compuesto 55**

PM: 375,85; Rendimiento: 34%; Sólido Blanquecino; Pf (°C): 212.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 1,69-1,91 (m, 4H, CH_2), 3,25-3,40 (m, 2H, N- CH_2), 3,40-3,58 (m, 2H, N- CH_2), 5,22 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, N-CH), 5,43 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, O-CH), 7,32 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz, ArH), 7,40 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz, ArH), 7,63 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz, ArH), 8,08 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz, ArH), 8,66 (d, 2H, $J = 6,1$ Hz, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CD_3OD , δ): 25,0, 27,1, 47,6, 57,6, 72,7, 126,6, 128,4, 129,7, 133,3, 134,4, 142,1, 164,5, 169,0, 169,7.

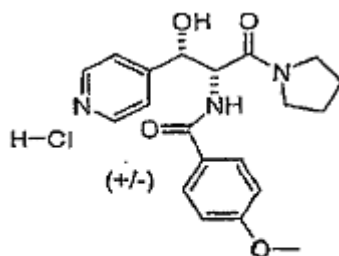
MS-ESI m/z (% Int. rel.): 340,2 ($[\text{MH}]^+$, 5).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 55 RT = 3,66 min, área del pico 99,0%.

Hidrocloruro de *N*-(DL-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-4-metoxi-benzamida
Compuesto 56.

30 El compuesto se preparó según el método F con cloruro de 4-metoxibenzoilo (82 mg, 0,484 mmoles) y dihidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22. Se obtuvo hidrocloruro de

N-(DL-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-4-metoxi-benzamida Compuesto 56 como un sólido blanquecino. (105 mg, rendimiento 58%).



Compuesto 56

PM: 405,87; Rendimiento: 58%; Sólido Blanquecino; Pf (°C): 205,3 (desc).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 1,82-2,08 (m, 4H, CH_2), 3,45-3,55 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3,60-3,70 (m, 2H, NCH_2), 3,86 (s, 3H, O-CH_3), 5,35 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, N-CH), 5,56 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, O-CH), 6,99 (dd, 2H, $J = 6,9$ Hz, $J = 1,9$ Hz), 7,76 (dd, 2H, $J = 6,9$ Hz, $J = 1,9$ Hz, ArH), 8,21 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz, ArH), 8,79 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz, ArH).

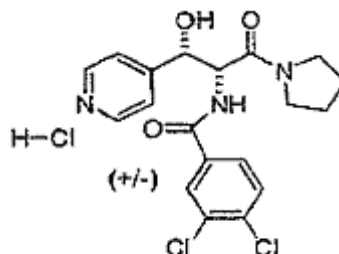
$^{13}\text{C-RMN}$ (CD_3OD , δ): 25,0, 27,1, 47,6, 56,0, 57,5, 72,7, 114,9, 115,2, 126,3, 126,6, 130,4, 133,7, 142,1, 164,4, 164,5, 169,1.

10 MS-ESI m/z (% Int. rel.): 370,2 ($[\text{MH}]^+$, 10).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 56 RT = 3,76 min, área del pico 99%.

3,4-Dicloro-*N*-(DL-*treo*-1-Hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)benzamida Compuesto 57.

El compuesto se preparó según el método F con cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (101 mg, 0,484 mmoles) y dihidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22. Se obtuvo 3,4-dicloro-*N*-(DL-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)benzamida Compuesto 57 como un sólido blanquecino. (92 mg, rendimiento 55%).



Compuesto 57

PM: 444,74; Rendimiento: 55%; Sólido Blanquecino; Pf (°C): 319,5 (desc).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 1,82-2,05 (m, 4H, CH_2), 3,40-3,70 (m, 4H, N-CH_2), 5,33 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz, N-CH), 5,55 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz, O-CH), 7,61-7,75 (m, 2H, ArH), 7,96 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz, ArH), 8,22 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz, ArH), 8,81 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CD_3OD , δ): 25,0, 27,0, 57,8, 72,6, 126,6, 128,3, 130,7, 131,9, 133,8, 134,7, 137,2, 142,2, 164,3, 167,2, 168,8.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 408,0, ($[\text{MH}]^+$, 10).

25 HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 57 RT = 4,28 min, área del pico 99,9%.

Preparación de Compuesto 58, Compuesto 59, Compuesto 60, Compuesto 61, Compuesto 62, Compuesto 63, Compuesto 64, Compuesto 65, Compuesto 66, Compuesto 67, Compuesto 68, Compuesto 69.

Procedimientos generales:

Método G (en CH_2Cl_2):

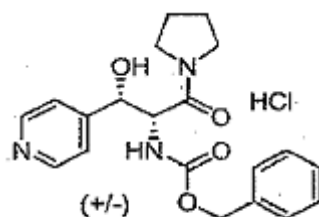
5 A una disolución agitada de dihidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 (0,15 g, 0,49 mmoles) en 10 mL de CH₂Cl₂ a +4°C se añadieron trietilamina (200 µl, 1,45 mmoles) y muy lentamente cloruro de ácido en 3 mL de CH₂Cl₂. La mezcla se agitó toda la noche a RT bajo nitrógeno y se repartió entre CH₂Cl₂ y 1 N carbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en sílice (EtOAc:MeOH = 95:5). La sal hidrocloreto se obtuvo en MeOH a 0°C con 0,3 M HCl en dietiléter para proporcionar después de la evaporación de los disolventes y secado el compuesto acilado.

Método H (en MeOH):

10 A una disolución agitada de dihidrocloruro de DL-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 (0,20 g, 0,65 mmoles) en 3 mL de MeOH se añadieron trietilamina (180 µl, 1,30 mmoles) y aldehído (o cetona). La mezcla se agitó toda la noche a RT bajo nitrógeno y se añadió AcOH (200 µL, 3,2 mmoles) y NaBH₃CN. Después de 5 h a 20°C, el MeOH se evaporó y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y 1 N carbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en sílice (EtOAc:MeOH o CH₂Cl₂:MeOH). La sal hidrocloreto se obtuvo en MeOH a 0°C con 0,3 M HCl en dietiléter para proporcionar después de la evaporación de los disolventes y secado el compuesto alquilado.

Hidrocloreto de DL-*treo*-3-hidroxi-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de bencilo Compuesto 58.

20 El compuesto se preparó según el método G con cloroformato de bencilo (91 mg, 0,53 mmoles). Después de procesamiento, se obtuvo hidrocloreto de DL-*treo*-3-hidroxi-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de bencilo Compuesto 58 como un sólido blanco (90 mg, rendimiento 46%).



Compuesto 58

PM: 405,9; Rendimiento: 46,0%; Sólido Blanco; Pf (°C): 185,3.

R_f: 0,38 (MeOH:EtOAc = 10:90) base libre.

25 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,87-2,03 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40-3,48 (m, 2H, CH₂N), 3,56-3,62 (m, 2H, CH₂N), 4,85-5,04 (m, 3H, CH₂O, CHO), 5,39 (d, 1H, J = 2,8 Hz, NH), 7,26-7,36 (m, 5H, ArH), 8,12 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), 8,69 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH).

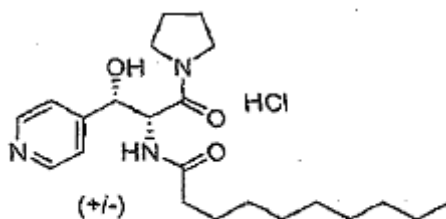
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 25,0, 27,0, 47,5, 48,0, 58,8, 67,9, 72,7, 126,6 (2xC), 129,1, 129,2, 129,5, 138,1, 141,9 (2xC), 158,1, 164,4, 169,2.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 370,1 ([MH]⁺, 15), 219,0 (100).

30 HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 58 RT = 4,10 min, área del pico 99,8%.

Hidrocloreto de N-(DL-*treo*-3-hidroxi-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)decanamida Compuesto 59.

35 El compuesto se preparó según el método G con cloruro de decanoilo (111 µL, 0,53 mmoles). Después de procesamiento, se obtuvo hidrocloreto de N-(DL-*treo*-3-hidroxi-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)decanamida Compuesto 59 como un sólido blanco (115 mg, rendimiento 55%).



Compuesto 59

PM: 425,99; Rendimiento: 55%; Sólido Blanco; Pf (°C): 184,8.

R_f: 0,22 (MeOH:EtOAc = 5:95) base libre.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 0,90 (t, 3H, J = 7,0 Hz, CH₃), 1,26-1,34 (m, 12H, 6xCH₂), 1,42-1,50 (m, 2H, CH₂), 1,86-1,98 (m, 4H, 2xCH₂), 2,13-2,20 (m, 2H, CH₂CO), 3,41-3,46 (m, 2H, CH₂N), 3,52-3,61 (m, 2H, CH₂N), 5,12 (d, 1H, J = 3,8 Hz, CH), 5,40 (d, 1H, J = 3,7 Hz, CH), 8,16 (d, 2H, J = 6,5 Hz, ArH), 8,97 (d, 2H, J = 6,7 Hz, ArH).

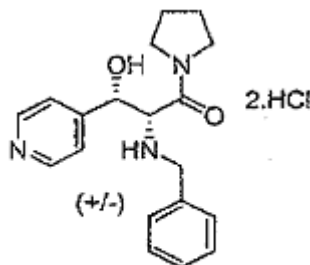
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 14,4, 23,7, 25,0, 26,8, 27,0, 30,3, 30,4, 30,6, 33,0, 36,5, 47,5, 56,8, 72,6, 126,6 (2xC), 142,1 (2xC), 164,4, 169,2, 175,9.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 390,1 ([MH]⁺, 20), 219,1 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 59 RT = 4,9 min, área del pico 99,5%.

Dihidrocloreto de DL-treo-2-(bencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 60.

El compuesto se preparó según el método H con benzaldehído (78 mg, 0,72 mmoles). Después de cromatografía en columna (EtOAc:MeOH = 95:5) y tratamiento con HCl se obtuvo dihidrocloreto de DL-treo-2-(bencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 60 como un sólido blanco (114 mg, rendimiento 46%).



Compuesto 60

PM: 398,33; Rendimiento: 46%; Sólido Blanco; Pf (°C): 131,5.

R_f: 0,60 (MeOH:EtOAc = 10:90) base libre.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,35-1,72 (m, 4H, 2xCH₂), 2,10-2,18 (m, 1H, CH₂N), 2,78-2,86 (m, 1H, CH₂N), 3,18-3,24 (m, 2H, CH₂N), 4,22 (d, 1H, J = 8,5 Hz, CH), 4,26-4,36 (m, 2H, CH₂N), 5,18 (d, 1H, J = 8,5 Hz, CH), 7,43-7,51 (m, 5H, BzH), 7,86 (d, 2H, J = 6,6 Hz, ArH), 8,69 (d, 2H, J = 6,6 Hz, ArH).

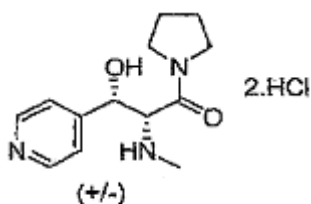
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,7, 26,3, 47,3, 47,9, 51,4, 63,9, 72,4, 126,2, 130,3, 131,0, 131,4, 131,5, 148,9, 156,1, 163,9.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 326,1 ([MH]⁺, 100), 227,0 (80).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 60 RT = 4,30 min, área del pico 98,2%.

Dihidrocloreto de DL-treo-3-hidroxi-2-(metilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 61.

El compuesto se preparó según el método H con paraformaldehído (21 mg, 0,65 mmoles). Después de cromatografía en columna (EtOAc:MeOH = 7:3) y tratamiento con HCl se obtuvo dihidrocloreto de DL-treo-3-hidroxi-2-(metilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 61 como un sólido amarillo claro (28 mg, rendimiento 13%).

**Compuesto 61**

PM: 322,23; Rendimiento: 13%; Sólido Amarillo Claro.

R_f: 0,20 (MeOH:EtOAc= 30:70) base libre.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,60-1,80 (m, 4H, 2xCH₂), 2,61 (s, 1H, CH₃), 2,68-2,76 (m, 1H, CH₂N), 3,24-3,57 (m, 3H, CH₂N), 4,53 (d, 1H, J = 6,8 Hz, CH), 5,26 (d, 1H, J = 7,0 Hz, CH), 8,11 (d, 2H, J = 5,8 Hz, ArH), 8,85 (d, 2H, J = 5,6 Hz, ArH).

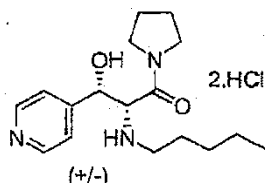
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,8, 26,7, 32,8, 47,7, 48,3, 65,4, 71,7, 126,7 (2xC), 143,4 (2xC), 161,1, 163,9.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 251,1 ([MH]⁺, 10), 151,0 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 61 RT = 0,70 min, área del pico 97,5%.

10 **Dihidrocloruro de DL-treo-3-hidroxi-2-(pentilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 62.**

El compuesto se preparó según el método H con valeraldehído (60 mg, 0,68 mmoles). Después de cromatografía en columna (EtOAc:MeOH = 95:5) y tratamiento con HCl se obtuvo dihidrocloruro de DL-treo-3-hidroxi-2-(pentilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 62 como un sólido blanco (107 mg, rendimiento 44%).

**Compuesto 62**

PM: 378,34; Rendimiento: 44%; Sólido Blanco; Pf (°C): 86,6.

R_f: 0,30 (MeOH:EtOAc = 20:80) base libre.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 0,95 (t, 3H, J = 6,4 Hz, CH₃), 1,32-1,40 (m, 6H, 3xCH₂), 1,70-1,87 (m, 4H, 2xCH₂), 2,70-2,75 (m, 1H, CH₂N), 2,90-3,00 (m, 1H, CH₂N), 3,10-3,39 (m, 3H, CH₂N), 3,46-3,60 (m, 1H, CH₂N), 4,61 (d, 1H, J = 7,5 Hz, CH), 5,39 (d, 1H, J = 7,5 Hz, CH), 8,22 (d, 2H, J = 6,2 Hz, ArH), 8,97 (d, 2H, J = 6,2 Hz, ArH).

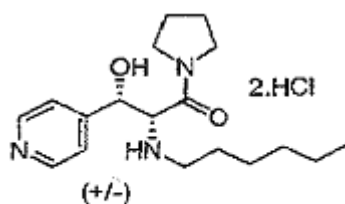
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 9,3, 14,1, 23,2, 24,8, 26,7, 26,8, 29,7, 47,6, 47,9, 64,5, 72,1, 126,8 (2xC), 143,3 (2xC), 161,1, 164,1.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 306,3 ([MH]⁺, 15), 207,1 (100).

25 HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 62 RT = 3,60 min, área del pico 98,5%.

25 **Dihidrocloruro de DL-treo-3-hidroxi-2-(hexilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 63.**

30 El compuesto se preparó según el método H con hexanal (71 mg, 0,68 mmoles). Después de cromatografía en columna (EtOAc:MeOH = 95:5) y tratamiento con HCl se obtuvo dihidrocloruro de DL-treo-3-hidroxi-2-(hexilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 63 como un sólido beige (112 mg, rendimiento 45%).

**Compuesto 63**

PM: 392,36; Rendimiento: 45%; Sólido Beige; Pf (°C): 108,2.

R_f: 0,35 (MeOH:EtOAc = 20:80) base libre.

5 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 0,94 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH₃), 1,30-1,42 (m, 6H, 3xCH₂), 1,66-1,90 (m, 6H, 3xCH₂), 2,68-2,74 (m, 1H, CH₂N), 2,90-2,99 (m, 1H, CH₂N), 3,09-3,16 (m, 1H, CH₂N), 3,32-3,39 (m, 1H, CH₂N), 3,47-3,60 (m, 2H, CH₂N), 4,60 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, CH), 5,38 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, CH), 8,24 (s, 2H, ArH), 8,97 (s, 2H, ArH).

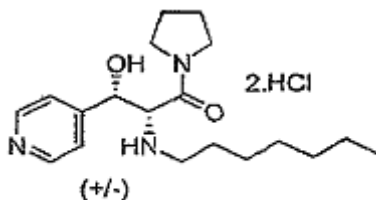
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 14,3, 23,4, 24,8, 26,7, 27,1, 27,2, 32,4, 47,6, 64,4, 72,1, 126,9 (2xC), 143,2 (2xC), 161,3, 164,1.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 320,1 ([MH]⁺, 30), 221,1 (100).

10 HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 63 RT = 3,80 min, área del pico 97,8%.

Dihidrocloruro de DL-treo-3-hidroxi-2-(heptilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1 il)propan-1-ona Compuesto 64.

15 El compuesto se preparó según el método H con heptaldehído (82 mg, 0,68 mmoles). Después de cromatografía en columna con EtOAc:MeOH = 95:5 y tratamiento con HCl se obtuvo dihidrocloruro de DL-treo-3-hidroxi-2-(heptilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 64 como un sólido blanco (121 mg, rendimiento 47%).

**Compuesto 64**

PM: 406,39; Rendimiento: 47%; Sólido Blanco; Pf (°C): 242,4.

R_f: 0,40 (MeOH:EtOAc = 20:80) base libre.

20 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 0,92 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, CH₃), 1,32-1,40 (m, 8H, 4xCH₂), 1,65-1,90 (m, 6H, 3xCH₂), 2,71-2,76 (m, 1H, CH₂N), 2,90-2,99 (m, 1H, CH₂N), 3,09-3,38 (m, 1H, CH₂N), 3,47-3,62 (m, 2H, CH₂N), 4,61 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, CH), 5,39 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, CH), 8,24 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, ArH), 8,97 (d, 2H, *J* = 5,9 Hz, ArH).

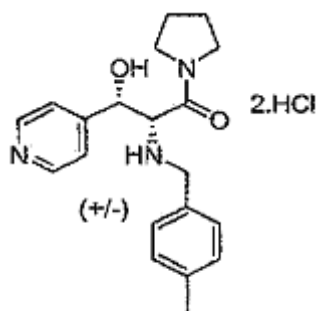
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 14,4, 23,6, 24,8, 26,7, 27,1, 27,5, 29,9, 32,7, 47,7, 64,4, 72,1, 126,9 (2xC), 143,2 (2xC), 161,4, 164,1.

25 MS-ESI m/z (% Int. rel.): 334,1 ([MH]⁺, 45), 235,1 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 64 RT = 4,00 min, área del pico 97,5%.

DL-treo-2-(4-Metilbencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 65.

30 El compuesto se preparó según el método H con 4-metilbenzaldehído (86 mg, 0,70 mmoles). Después de cromatografía en columna (EtOAc:MeOH = 95:5) y tratamiento con HCl se obtuvo DL-treo-2-(4-metilbencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 65 como un sólido blanco (137 mg, rendimiento 51%).



Compuesto 65

PM: 412,35; Rendimiento: 51%; Sólido Blanco; Pf (°C): 87,5.

R_f: 0,20 (MeOH:EtOAc = 5:95) base libre.

5 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,49-2,12 (m, 4H, 2xCH₂), 2,30-2,40 (m, 1H, CH₂N), 2,35 (s, 3H, CH₃), 2,75-2,95 (m, 1H, CH₂N), 3,18-3,25 (m, 2H, CH₂N), 4,12-4,32 (m, 3H, CH₂N, CH), 5,30 (d, 1H, J = 7,9 Hz, CH), 7,24-7,39 (m, 4H, BzH), 8,11 (d, 2H, J = 6,7 Hz, ArH), 8,89 (d, 2H, J = 6,6 Hz, ArH).

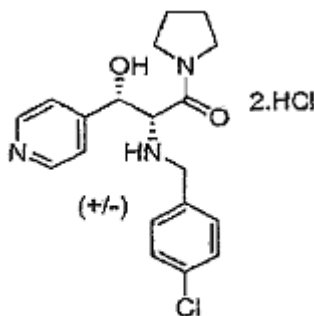
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 21,2, 24,7, 26,3, 26,4, 47,4, 47,9, 51,2, 63,4, 72,4, 126,1, 126,6 (2xC), 128,2, 130,9, 131,4, 131,5, 141,4, 143,5 (2xC), 148,9, 156,1; 160,5, 163,8.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 340,1 ([MH]⁺, 10), 104,9 (100).

10 HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 65 RT = 3,70 min, área del pico 97,3%.

DL-treo-2-(4-Clorobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 66.

El compuesto se preparó según el método H con 4-clorobenzaldehído (98 mg, 0,70 mmoles). Después de cromatografía en columna (EtOAc:MeOH = 95:5) y tratamiento con HCl se obtuvo DL-treo-2-(4-clorobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 66 como un sólido blanco (126 mg, rendimiento 45%).



Compuesto 66

PM: 432,77; Rendimiento: 45%; Sólido Blanco; Pf (°C): 122,7.

R_f: 0,20 (MeOH: EtOAc = 5:95) base libre.

20 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,54-1,75 (m, 4H, 2xCH₂), 2,41-2,49 (m, 1H, CH₂N), 3,08-3,15 (m, 1H, CH₂N), 3,19-3,27 (m, 2H, CH₂N), 4,25-4,47 (m, 3H, CH₂N, CH), 5,34 (d, 1H, J = 7,9 Hz, CH), 7,46-7,55 (m, 4H, BzH), 8,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), 8,92 (d, 2H, J = 5,7 Hz, ArH).

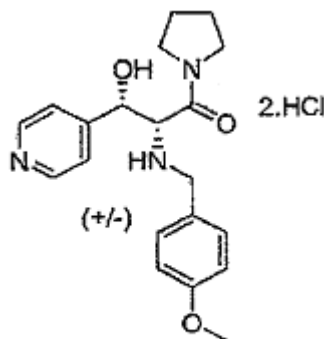
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,7, 26,5, 47,5, 47,8, 50,8, 63,8, 72,3, 126,7 (2xC), 130,3, 133,4, 137,1, 143,5 (2xC), 149,0, 160,6, 163,8.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 360,1/362,1 ([MH]⁺, 20), 124,9 (100).

25 HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 66 RT = 3,70 min, área del pico 97,0%.

DL-treo-2-(4-Metoxibencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 67.

El compuesto se preparó según el método H con 4-metoxibenzaldehído (95 mg, 0,70 mmoles). Después de cromatografía en columna (EtOAc:MeOH = 95:5) y tratamiento con HCl se obtuvo DL-*treo*-2-(4-metoxibencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 67 como un sólido blanco (123 mg, rendimiento 44%).



Compuesto 67

5

PM: 428,35; Rendimiento: 44%; Sólido Blanco; Pf (°C): 193,2.

R_f: 0,20 (MeOH:EtOAc = 5:95) base libre.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,51-1,72 (m, 4H, 2xCH₂), 2,38-2,41 (m, 1H, CH₂N), 2,94-3,01 (m, 1H, CH₂N), 3,18-3,28 (m, 2H, CH₂N), 3,81 (s, 3H, CH₃O), 4,18-4,34 (m, 3H, CH₂N, CH), 5,31 (d, 1H, J = 7,3 Hz, CH), 6,97 (d, 2H, J = 8,5 Hz, ArH), 7,42 (d, 2H, J = 8,5 Hz, ArH), 8,13 (d, 2H, J = 6,5 Hz, ArH), 8,91 (d, 2H, J = 6,3 Hz, ArH).

10

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,7, 26,5, 47,5, 47,9, 51,1, 55,9, 63,2, 72,3, 115,5, 122,9, 126,8 (2xC), 133,1, 143,3 (2xC), 160,9, 162,4, 163,8.

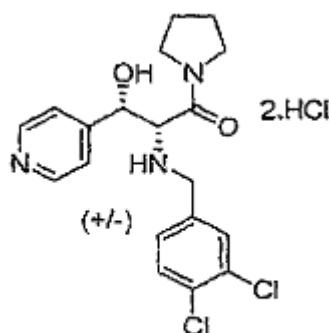
MS-ESI m/z (% Int. rel.): 356,1 ([MH]⁺, 10), 120,9 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 67 RT = 3,50 min, área del pico 98,6%.

15 **Dihidrocloruro de DL-*treo*-2-(3,4-diclorobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 68.**

El compuesto se preparó según el método H con 3,4-diclorobenzaldehído (122 mg, 0,70 mmoles). Después de cromatografía en columna (EtOAc:MeOH = 95:5) y tratamiento con HCl se obtuvo dihidrocloruro de DL-*treo*-2-(3,4-diclorobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 68 como un sólido blanco (153 mg, rendimiento 50%).

20



Compuesto 68

PM: 467,22; Rendimiento: 50%; Sólido Blanco; Pf (°C): 190,3.

R_f: 0,20 (MeOH:EtOAc = 5:95) base libre.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,58-1,76 (m, 4H, 2xCH₂), 2,48-2,55 (m, 1H, CH₂N), 2,85-3,00 (m, 1H, CH₂N), 3,18-3,26 (m, 2H, CH₂N), 4,23-4,41 (m, 2H, CH₂N), 4,54 (d, 1H, J = 7,7 Hz, CH), 5,34 (d, 1H, J = 7,2 Hz, CH), 7,48 (d, 1H, J = 8,3 Hz, ArH), 7,63 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, J = 1,4 Hz, ArH), 7,75 (s, 1H, ArH), 8,16 (d, 2H, J = 5,4 Hz, ArH), 8,92 (d, 2H, J = 5,3 Hz, ArH).

25

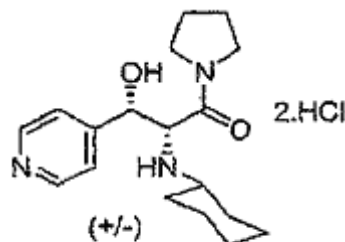
^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 23,2, 25,0, 46,0, 46,4, 48,9, 62,5, 70,7, 125,3, 130,2, 130,6, 130,7, 132,3, 133,6, 141,9, 159,2, 162,3.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 394,1/396,1 ($[\text{MH}]^+$, 40), 110,0 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 68 RT = 3,90 min, área del pico 99,0%.

5 **DL-*treo*-2-(4-Metoxibencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 69.**

El compuesto se preparó según el método H con ciclohexanona (75 μL , 0,70 mmoles). Después de cromatografía en columna (EtOAc:MeOH = 95:5) y tratamiento con HCl se obtuvo DL-*treo*-2-(4-metoxibencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 69 como un sólido blanco (154 mg, rendimiento 61%).



Compuesto 69

10 PM: 390,35; Rendimiento: 61%; Sólido Blanco; Pf ($^{\circ}\text{C}$): 144,1.

R_f: 0,25 (MeOH: EtOAc = 5:95) base libre.

^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,16-2,15 (m, 15H, 7xCH₂, CH), 2,65-2,72 (m, 1H, CH₂N), 3,07-3,15 (m, 1H, CH₂N), 3,43-3,65 (m, 2H, CH₂N), 4,61 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, CH-N), 5,35 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, CH-O), 8,21 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz, ArH), 8,95 (d, 2H, $J = 6,1$ Hz, ArH).

15 ^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 23,2, 24,0, 24,2, 24,4, 25,2, 28,2, 29,3, 46,1, 57,4, 60,5, 71,0, 125,4 (2xC), 141,8 (2xC), 159,5, 162,6.

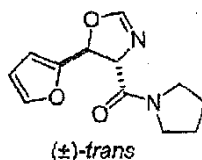
MS-ESI m/z (% Int. rel.): 318,2 ($[\text{MH}]^+$, 40; 219,1, 100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 69 RT = 3,40 min, área del pico 99,7%.

20 **Preparación de hidrocloreto de (\pm)-*treo*-2-amino-3-(furan-2-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 201.**

***trans*-5-(Furan-2-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136D.**

25 BLE 04136D se preparó según el método D usando 2-furaldehído (0,449 mL, 5,42 mmoles), KOH (0,276 mg, 4,92 mmoles) en metanol (5 mL) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,42 mmoles). Después de procesar el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , ciclohexano:EtOAc = 100:0 a 0:100) para dar lugar, después de evaporar, a *trans*-5-(furan-2-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04138D (0,742 g, rendimiento 58,5%) como un aceite amarillo claro.



BLE 04136D

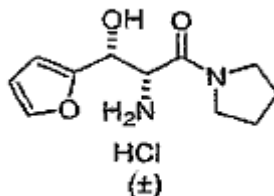
PM: 234,25; Rendimiento: 58,5%; Aceite Amarillo Claro.

30 ^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,80-2,10 (m, 4H, CH₂), 3,47-3,60 (m, 3H, CH₂N), 3,93-4,03 (m, 1H, CH₂N), 4,94 (dd, 1H, $J = 7,4$ Hz, $J = 2,2$ Hz, CH-N), 6,14 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, CH-O), 6,37 (dd, 1H, $J = 3,3$ Hz, $J = 1,8$ Hz, CH=C), 6,47 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz, CH=C), 6,92 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, O-CH=N), 7,44 (t, 1H, $J = 1,6$ Hz, OCH=C),

Hidrocloreto de (\pm)-*treo*-2-amino-3-(furan-2-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 201.

El Compuesto 201 se preparó según el método E con *trans*-5-(furan-2-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il(pirrolidin-1-

il)metanona BLE 04136D (0,30 g, 1,28 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (0,3 mL) y metanol (10 mL). Después de toda la noche a RT y procesamiento, se obtuvo hidrocloreto de (\pm)-*treo*-2-amino-3-(furan-2-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (0,22 g, rendimiento 66%) como un sólido marrón claro.



Compuesto 201

5 PM: 260,72; Rendimiento: 66%; Sólido Marrón Claro; Pf (°C): 159,8.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 1,62-1,95 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,72-2,85 (m, 1H, CH_2N), 3,22-3,35 (m, 1H, CH_2N), 3,38-3,55 (m, 2H, CH_2N), 4,35 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, CH-N), 4,91 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, CH-O), 6,45 (m, 2H, ArH), 7,52-7,57 (m, 1H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CD_3OD , δ): 24,9, 26,9, 47,4, 47,6, 57,4, 67,8, 109,9, 111,9, 144,4, 153,0, 166,0.

10 MS-ESI m/z (% Int. rel.): 225,1 ($[\text{MH}]^+$, 18), 207,1 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 201 RT = 2,87 min, área del pico 92,0%.

Preparación de dihidrocloruro de (-)-(2*R*,3*S*)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 203 y dihidrocloruro de (+)-(2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 204.

15 **Extracción de la base libre del Compuesto 22:**

Se disolvió dihidrocloruro de (\pm)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 (350 mg, 1,14 mmoles) en 20 mL de una disolución de K_2CO_3 (10 %) y la mezcla acuosa se saturó con NaCl. La fase acuosa se extrajo con una mezcla CH_2Cl_2 :2-PrOH = 9:1 (6x15 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para rendir 226 mg (rendimiento 85%) de la base libre del Compuesto 22.

20 **Separación quiral analítica:**

Se inyectaron 20 μL de una disolución 1 mg/mL del Compuesto 22 en Chiralpak AD: velocidad de flujo = 1 mL/min, temperatura = 25°C, fase móvil: hexano:etanol = 1:1, detección por UV a 220 nm y por polarímetro, Rt (-) = 8,20 min, Rt (+) = 10,61 min, k (-) = 1,72, k (+) = 2,51, $\alpha = 1,47$ y resolución $R_s = 3,08$.

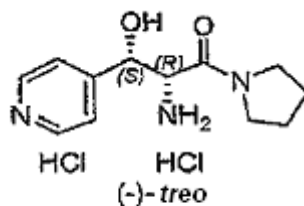
Separación quiral semi-preparativa:

25 Se preparó una disolución de 100 mg/mL y 10 μL de esta disolución se inyectaron cada 4,5 min en Chiralpak AD, velocidad de flujo = 1 mL/min, fase móvil hexano:etanol = 4:6, detección por UV a 254 nm. Se hicieron 135 inyecciones sucesivas. Las dos fracciones principales se identificaron por UV y se recogieron en dos matraces diferentes. El disolvente se eliminó *in vacuo* a 30°C. El sólido resultante se disolvió en 50 mL de CH_2Cl_2 y se filtró en una membrana de 0,45 μm millipore. Después de evaporar el CH_2Cl_2 , el sólido se disolvió en 50 mL de metanol y se filtró. Las sales se regeneraron según el procedimiento indicado anteriormente.

Regeneración de la sal:

35 Después de la separación quiral, aproximadamente 63 mg de cada enantiómero de la base libre se disolvieron en 100 mL de etanol y se añadieron 6,7 mL de HCl (0,2 N, 5 eq). El disolvente se evaporó, se añadieron 50 mL de etanol y se eliminaron *in vacuo* y los productos se secaron sobre P_2O_5 bajo vacío toda la noche. La pureza enantiomérica de los productos se evaluó por inyección analítica de las sales regeneradas:

Dihidrocloruro de (-)-(2*R*,3*S*)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 203.



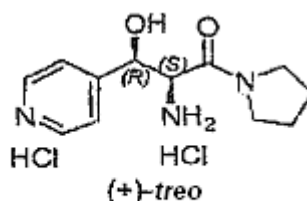
Compuesto 203

PM: 308,20; 83 mg obtenidos; Rendimiento: 23,5%; Sólido Blanco; Pf (°C): 183,5.

Exceso enantiomérico = 99,3%

$\alpha_D^{25} = -22,7$ (MeOH, c = 0,51).

5 Dihidrocloreuro de (+)-(2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 204.



Compuesto 204

PM: 308,20; 82 mg obtenidos; Rendimiento: 23,5%; Sólido Blanco; Pf (°C): 176,9.

Exceso enantiomérico = 98,5%

$\alpha_D^{25} = +23,1$ (MeOH, c = 1).

10 Preparación de hidrocloreuro de (+)-treo-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Compuesto 205 e hidrocloreuro de (-)-treo-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Compuesto 206.

Extracción de la base libre:

15 Se disolvió hidrocloreuro de (\pm)-treo-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Compuesto 23 (243 mg, 0,88 mmoles) en 10 mL de una disolución de Na_2CO_3 (10 %) y la mezcla acuosa se saturó con NaCl. La fase acuosa se extrajo con 5 x 15 mL de una mezcla CH_2Cl_2 :2-PrOH = 9:1. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para rendir 190 mg (90%) de la base libre del Compuesto 23.

Separación quiral analítica:

20 Se inyectaron 20 μL de una disolución 1 mg/mL del Compuesto 23 en una Chiralpak AD analítica: velocidad de flujo = 1 mL/min, temperatura = 25°C, fase móvil: etanol, detección por UV a 220 nm y por polarímetro, R_t (+) = 4,98 min, R_t (-) = 6,23 min, k (+) = 0,55, k (-) = 0,93, α = 1,17 y resolución R_s = 3,34.

Regeneración de la sal:

25 Después de la separación quiral, aproximadamente 70 mg de cada enantiómero de la base libre se disolvieron en 100 mL de etanol y se añadieron 3,6 mL de HCl (0,2 N, 2,5 eq). El disolvente se evaporó, se añadieron 50 mL de etanol y se eliminaron *in vacuo*. El producto se disolvió en 2 mL de metanol y se añadieron 3 mL de acetato de etilo. Los disolventes se eliminaron para proporcionar un sólido blanco y después, los sólidos se secaron sobre P_2O_5 en vacío toda la noche.

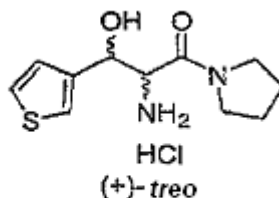
Separación quiral semi-preparativa:

30 Se preparó una disolución de 175 mg/mL de la base libre y 6 μL de esta disolución se inyectaron cada 3 min en una Chiralpak AD analítica, velocidad de flujo = 1 mL/min, fase móvil etanol, detección por UV a 254 nm. Se hicieron 150 inyecciones sucesivas. Las dos fracciones principales se identificaron por UV y se recogieron en dos matraces diferentes. El disolvente se eliminó *in vacuo* a 30°C. El sólido resultante se disolvió en 50 mL de CH_2Cl_2 y se filtró en una membrana de 0,45 μm millipore. Después de evaporar el CH_2Cl_2 , el sólido se disolvió en 50 mL de metanol y se

filtró. La sal se regeneró según el procedimiento indicado anteriormente.

La pureza enantiomérica de los productos se evaluó por inyección analítica de las sales regeneradas:

Hidrocloruro de (+)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Compuesto 205.



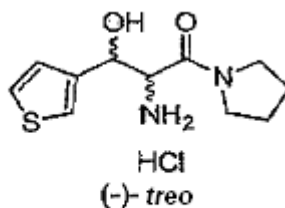
Compuesto 205

5 PM: 276,78; 83 mg obtenidos; Rendimiento: 34%; Sólido Blanco; Pf (°C): demasiado higroscópico.

Exceso enantiomérico = 99,5%

$\alpha_{D}^{25} = +20,4$ (MeOH, c = 0,5).

Hidrocloruro de (-)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Compuesto 206.



Compuesto 206

10 PM: 276,78; 77 mg obtenidos; Rendimiento: 32%; Sólido Blanco; Pf (°C): demasiado higroscópico.

Exceso enantiomérico = 99,0%

$\alpha_{D}^{25} = -20,0$ (MeOH, c = 0,52).

Preparación de dihidrocloruro de (-)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 207 y dihidrocloruro de (+)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 208.

15

La separación semi-preparativa se llevó a cabo en Chiralpak AD (250x10 mm):

La separación quiral semi-preparativa necesitó tres etapas:

Primera etapa A: Se preparó una disolución de 80 mg/mL de (\pm)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 20 base libre (220 mg) racemato y se inyectaron 200 μ L de esta disolución cada 8 min en Chiralpak AD, velocidad de flujo = 4 mL/min, fase móvil: etanol, detección por UV a 290 nm. Se recogieron dos fracciones principales después de 13 inyecciones sucesivas:

20

- 1A que contenía aproximadamente 61 mg del enantiómero (-) Compuesto 207 base libre con ee > 97%.
- 2A que contenía aproximadamente 135 mg de mezcla de enantiómeros +/- en una proporción 74/26.

Segunda etapa B: Se preparó una disolución de 30 mg/mL de la fracción 2A y 100 μ L de esta disolución se inyectaron cada 6 min en Chiralpak AD, velocidad de flujo = 4 mL/min, fase móvil: etanol, detección por UV a 290 nm. Se recogieron dos fracciones principales después de 45 inyecciones sucesivas:

25

- 1B que contenía aproximadamente 27 mg del enantiómero (-) Compuesto 207 base libre con ee > 97 %.
- 2B que contenía aproximadamente 105 mg de mezcla (+)/(-) en una proporción 93/7.

Tercera etapa C: Se preparó una disolución de 15 mg/mL de la fracción 2B y 250 μ L de esta disolución se inyectaron cada 6 min en Chiralpak AD, velocidad de flujo = 4 mL/min, fase móvil: etanol, detección por UV a 254 nm. Se recogieron dos fracciones principales después de 28 inyecciones sucesivas:

- 1C que contenía aproximadamente 7 mg del enantiómero (-) Compuesto 207 base libre con ee > 97 %.
- 2C que contenía aproximadamente 89 mg del enantiómero (+) con ee > 97 %.

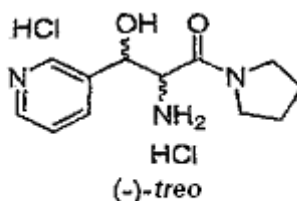
Las fracciones 1A, 1B y 1C del enantiómero (-) Compuesto 207 base libre se mezclaron entre sí. La fracción 2C del enantiómero (+) Compuesto 208 base libre se tomó sola. Para ambos enantiómeros, el disolvente se eliminó *in vacuo* a 30°C. El sólido resultante se disolvió en 50 mL de CH_2Cl_2 y se filtró en una membrana de 0,45 μ m millipore. Después de evaporar el CH_2Cl_2 , el sólido se disolvió en 50 mL de metanol y se filtró. La sal se regeneró según el procedimiento indicado más adelante. La fracción intermedia recogida contiene 25 mg de una mezcla de los dos enantiómeros en una proporción 50/50 (+)/(-) y algunas impurezas.

Regeneración de la sal (dihidrocloruro):

Después de la separación quiral, aproximadamente 90-95 mg de cada enantiómero de la base libre se disolvieron en 100 mL de etanol y se añadieron 10 mL de HCl (0,2 N, 5 eq). El disolvente se evaporó y se añadieron 50 mL de etanol y se eliminaron *in vacuo*. El producto se disolvió en 1 mL de metanol y se añadieron 5 mL de acetato de etilo para precipitar la sal. Los disolventes se eliminaron para proporcionar un sólido blanco y después, los sólidos se secaron sobre P_2O_5 en vacío toda la noche.

La pureza enantiomérica de los productos se evaluó por inyección en HPLC analítica de las sales dihidrocloruro regeneradas:

20 **Dihidrocloruro de (-)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 207.**



Compuesto 207

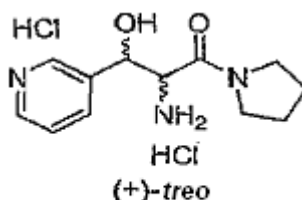
PM: 308,20; 124 mg obtenidos; Rendimiento: 43%; Sólido Blanco; Pf (°C): 120,4

Exceso enantiomérico = 97,8 % medido por HPLC a 220 nm (Chiralpak AD)

RT = 6,24 min, eluyente etanol, caudal 1 mL/min.

25 $\alpha_D^{25} = -15,9$ (MeOH, c = 1).

Dihidrocloruro de (+)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 208.



Compuesto 208

PM: 308,20; 117 mg obtenidos; Rendimiento: 40,5%; Sólido Blanco; Pf (°C): 120,1

Exceso enantiomérico = 98,0% medido por HPLC a 220 nm (Chiralpak AD)

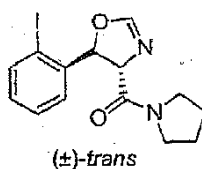
30 RT = 7,39 min, eluyente etanol, caudal 1 mL/min.

$\alpha_D^{25} = +15,8$ (MeOH, c = 1).

Preparación de hidrocloreuro de (\pm)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(2-yodofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona

Compuesto 209.***trans*-(4,5-Dihidro-5-(2-yodofenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona VIB 01090A.**

VIB 01090A se preparó según el método D usando 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona SLA 09100 (327,9 mg, 2,155 mmoles), hidróxido de potasio (121 mg, 2,155 mmoles) en metanol (2,2 mL) y 2-yodo-benzaldehído (500 mg, 2,155 mmoles). La disolución se agitó durante 3 h a 0°C. Después del procesamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (florisil, EtOAc:MeOH = 9:1) para obtener después de evaporación *trans*-(4,5-dihidro-5-(2-yodofenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona VIB 01090A como un aceite amarillo (364 mg, rendimiento 44%).



VIB 01090A

10 PM: 384,22; Rendimiento: 44%; Aceite Amarillo.

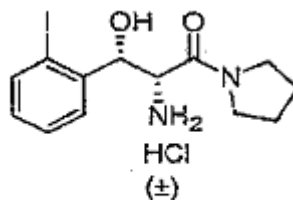
R_f: 0,51 (EtOAc:MeOH = 9:1).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,85-2,07 (m, 4H, 2xCH₂), 3,50-3,62 (m, 3H, CH₂), 3,78-3,90 (m, 1H, CH₂), 4,57 (dd, 1H, *J* = 5,6 Hz, *J* = 1,9 Hz, CH-N), 6,19 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, CH-O), 7,05 (dt, 1H, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,6 Hz, ArH), 7,15 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz, HC=N), 7,27 (dd, 1H, *J* = 7,9 Hz, *J* = 1,6 Hz, ArH), 7,39 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz, ArH), 7,87 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, ArH).

15 ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,3, 26,0, 46,3, 46,6, 74,8, 84,4, 95,0, 126,5, 128,4, 129,9, 139,8, 142,2, 155,7, 167,1.

Hidrocloruro de (±)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(2-yodofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 209.

El Compuesto 209 se preparó según el método E con *trans*-(4,5-dihidro-5-(2-yodofenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona VIB 01090A (0,345 g, 0,89 mmoles), HCl 37 % (0,22 mL) y metanol (4 mL). Después de calentar a 50°C durante 3 h y procesamiento, una trituración con EtOAc seguido de filtración y secado rindieron hidrocloruro de (±)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(2-yodofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 209 como un sólido blanco (287 mg, rendimiento 74%).



Compuesto 209

PM: 396,65; Rendimiento: 74%; Sólido Blanco; Pf (°C): 164,0

25 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,47-1,90 (m, 4H, 2xCH₂), 1,95-2,10 (m, 1H, CH₂), 3,25-3,55 (m, 3H, CH₂), 4,23 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, CH-N), 5,20 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, CH-O), 7,11 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz, ArH), 7,50 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz, ArH), 7,78 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz, ArH), 7,88 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,8, 26,8, 47,8, 48,1, 58,6, 75,8, 98,3, 130,1, 130,8, 131,8, 141,1, 143,8, 165,6.

MS-ESI *m/z* (% Int. rel.): 360,9 ([MH]⁺, 100), 342,9 (40).

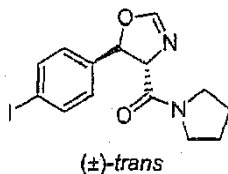
HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 209 RT = 3,88 min, área del pico 97,8%.

30 **Preparación de dihidrocloruro de (±)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(4-yodofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 210.**

***trans*-(4,5-Dihidro-5-(4-yodofenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona VIB 01090B.**

VIB 01090B se preparó según el método D usando 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona SLA 09100 (327,9 mg, 2,155 mmoles), hidróxido de potasio (121 mg, 2,155 mmoles) en metanol (2,2 mL) y 4-yodobenzaldehído (500 mg, 2,155 mmoles). La disolución se agitó durante 3 h a 0°C. Después de procesamiento, el producto crudo se lavó en una cantidad mínima de MeOH y se filtró para obtener después de secar *trans*-(4,5-dihidro-5-(4-yodofenil)oxazol-4-

il)(pirrolidin-1-il)metanona VIB 01090B como un sólido blanco (0,377 g, rendimiento 52%).



VIB 01090B

PM: 384,22; Rendimiento: 52%; Sólido Blanco; Pf (°C): 115,1

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,75-2,10 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,35-3,60 (m, 3H, CH_2), 3,88-4,02 (m, 1H, CH_2), 4,53 (dd, 1H, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,9$ Hz, CH-N), 6,09 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, CH-O), 6,92-7,11 (m, 3H, $2\times\text{ArH}$ y CH=N), 7,69-7,70 (dd, 2H, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,7$ Hz, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 24,1, 26,0, 46,2, 46,4, 75,7, 80,8, 94,0, 127,6 ($2\times\text{C}$), 137,9 ($2\times\text{C}$), 139,4, 155,2, 166,4.

Dihidrocloruro de (±)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-3-(4-yodofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 210.

10 El Compuesto 210 se preparó según el método E con *trans*-(4,5-dihidro-5-(4-yodofenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona VIB 01090B (0,345 g, 0,89 mmoles), ácido clorhídrico al 37% (0,24 mL) y metanol (4,4 mL). Después de calentar a 50°C durante 3 h y procesamiento, una trituración con EtOAc seguido de filtración y secado rindieron hidrocloreto de (±)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-3-(4-yodofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 210 como un sólido blanco (247,5 mg, rendimiento 64%).



Compuesto 210

15 PM: 396,65; Rendimiento: 64%; Sólido Blanco; Pf (°C): 184,4

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 1,35-1,9 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,20-2,33 (m, 1H, CH_2), 3,18-3,40 (m, 3H, CH_2), 4,11 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz, CH-N), 4,82 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz, CH-O), 7,22 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,76 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CD_3OD , δ): 24,8, 26,6, 47,3, 47,7, 59,2, 73,6, 95,1 129,8 ($2\times\text{C}$), 138,9 ($2\times\text{C}$), 140,6, 166,1.

20 MS-ESI m/z (% Int. rel.): 360,9 ($[\text{MH}]^+$, 100), 342,9 (85).

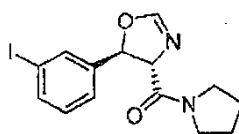
HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 210 RT = 4,08 min, área del pico 96,8%.

Preparación de hidrocloreto de (±)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-3-(3-yodofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 211.

***trans*-(4,5-Dihidro-5-(3-yodofenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 09104.**

25 A una disolución agitada y enfriada (0°C) de KOH (0,144 g, 2,57 mmoles) en metanol (10 mL) se añadió 3-yodobenzaldehído (0,500 mg, 2,15 mmoles) y 1-isociano-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ona (0,295 g, 2,13 mmoles). La disolución se agitó 24 h con enfriamiento continuado y se concentró. Se añadió agua (50 mL) y la disolución se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada (50 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. Se obtuvo *trans*-(4,5-Dihidro-5-(3-yodofenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 09104 (0,63 g, rendimiento 80%) como un sólido amarillo claro.

30

(±)-*trans*

SLA 09104

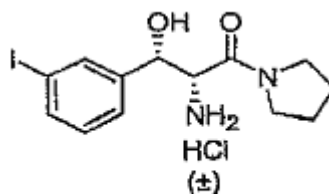
PM: 370,19; Rendimiento: 80%; Sólido Amarillo Claro.

5 ^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,80-2,08 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3,42-3,58 (m, 3H, $1,5 \times \text{CH}_2$), 3,90-3,96 (m, 1H, $0,5 \times \text{CH}_2$), 4,56 (dd, 1H, $J = 7,7$ Hz, $J = 2,2$ Hz, CH-N), 6,10 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, CH-O), 7,01 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, CH=N), 7,11 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz, ArH), 7,29 (m, 1H, ArH), 7,66 (m, 2H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 24,2, 26,0, 46,5, 46,6, 75,8, 80,4, 94,7, 125,0, 130,6, 134,6, 137,5, 142,0, 155,2, 166,3.

Hidrocloreto de (±)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-3-(3-yodofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 211.

10 Se disolvió *trans*-(4,5-dihidro-5-(3-yodofenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 09104 (0,620 g, 1,67 mmoles) en metanol (5 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente y se añadió una disolución de HCl (37%, 1 mL) mediante jeringa y la mezcla se agitó a 50°C durante 6 h. La mezcla se concentró y se trituró con EtOAc. Después de filtrar y secar, se obtuvo hidrocloreto de (±)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-3-(3-yodofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 211 (586 mg, rendimiento 88%) como un sólido blanco.

**Compuesto 211**

PM: 396,65; Rendimiento: 88%; Sólido Blanco; Pf (°C): 183,7

15 ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,35-1,50 (m, 1H, $0,5 \times \text{CH}_2$), 1,58-1,82 (m, 3H, $1,5 \times \text{CH}_2$), 2,08-2,18 (m, 1H, $0,5 \times \text{CH}_2$), 3,21-3,45 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 4,09 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, CH-N), 4,80 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CH-O), 7,19 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz, ArH), 7,49 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, ArH), 7,74 (m, 2H, ArH).

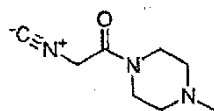
MS-ESI m/z (% Int. rel.): 360,9 ($[\text{MH}]^+$, 100), 342,9 (40).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 211 RT = 4,07 min, área del pico 93,4%.

20 **Preparación de trihidrocloruro de (±)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuesto 212.**

2-Isociano-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona VIB 01128.

25 Preparado según el Método B con isocianoacetato de metilo (1,0 g, 10,09 mmoles) y *N*-metilpiperazina (1,37 mL, 15,14 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a RT y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (50 mL) y se evaporó. El residuo se coevaporó tres veces con una mezcla de CH_2Cl_2 :ciclohexano = 50:50 (3×10 mL). Después de secar, se obtuvo 2-isociano-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona VIB 01128 como un sólido amarillo (1,67 g, rendimiento 99%).

**VIB 01128**

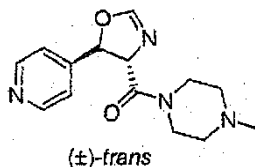
PM: 167,21; Rendimiento: 99%; Sólido Amarillo; Pf (°C) = 106,0.

30 ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 2,32 (m, 3H, Me) 2,38-2,50 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3,42 (t, 2H, $J = 4,7$ Hz, CH_2), 3,66 (t, 2H, $J = 4,7$ Hz, CH_2), 4,30 (s, 2H, CH_2).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 42,4, 44,4, 45,5, 46,0, 54,3, 54,5, 160,8, 161,2.

***trans*-(4,5-Dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona VIB 01130.**

5 A una disolución agitada y enfriada (0°C) de KOH (0,335 g, 5,98 mmoles) en 7 mL de MeOH se añadieron sucesivamente piridina-4-carbaldehído (0,705 g, 6,58 mmoles) y 2-isociano-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona VIB 01128 (1,00 g, 6,58 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C hasta la precipitación y se concentró. La mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y H_2O (10 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (60 mL). Las fracciones de EtOAc se combinaron, se lavaron dos veces con disolución salina concentrada (2 x 10 mL), se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron. Después de evaporar y secar, se obtuvo *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona VIB 01130 (1,282 g, rendimiento 78%) como un aceite amarillo.



VIB 01130

10

PM: 274,2; Rendimiento: 78%; Aceite Amarillo.

^1H RMN (CDCl_3 , δ): 2,32 (m, 3H, Me) 2,35-2,58 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,50-3,70 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3,80-4,00 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4,59 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, $J = 2,2$ Hz, CH-N), 6,27 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, O-CH), 7,02 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, OCH=N), 7,23 (d, 2H, $J = 4,7$ Hz, ArH), 8,62 (dd, 2H, $J = 4,5$ Hz, $J = 1,6$ Hz, ArH).

15 ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 42,6, 45,7, 46,0, 54,6, 55,1, 74,7, 79,6, 120,0 ($2\times\text{C}$), 148,6, 150,3 ($2\times\text{C}$), 154,8, 166,0.

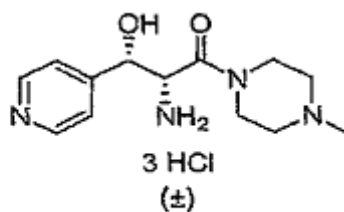
MS-ESI m/z (% Int. rel.): 275,2 ($[\text{MH}]^+$, 40), 190,1 (35), 147,0 (40), 127,0 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, VIB 01130 RT = 0,70 min, área del pico 99,9%.

Trihidrocloruro de (±)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuesto 212.

20 A una disolución de *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona VIB 01130 (1,235 g, 4,50 mmoles) en MeOH (15 mL) se añadió HCl al 37% (1,6 mL). Después de calentar (50°C) la mezcla durante 3,5 h un sólido blanco precipitó y la mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se coevaporó dos veces con acetato de etilo. Después de triturar con acetato de etilo, filtrar y secar, se obtuvo trihidrocloruro de (±)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuesto 212 (1,62 g, rendimiento 96%) como un sólido blanco.

25



Compuesto 212

PM: 373,1; Rendimiento: 96%; Sólido Blanco; Pf ($^\circ\text{C}$): 203,1.

30 ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 2,95 (s, 3H, Me), 3,10-3,40 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,48-3,80 (m, 2H, CH_2), 4,19-4,49 (m, 1H, $0,5\times\text{CH}_2$), 4,51-4,79 (m, 1H, $0,5\times\text{CH}_2$), 5,06 (d, 1H, $J = 4,3$ Hz, CH-NH $_2$), 5,35-5,63 (m, 1H, CH-O), 8,30 (s ancho, 2H, ArH), 8,95 (d, 2H, $J = 6,7$ Hz, ArH).

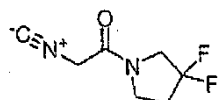
MS-ESI m/z (% Int. rel.): 265,1 ($[\text{MH}]^+$, 5), 248,1 (20), 156,1 (20), 148,0 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 212 RT = 0,68 min, área del pico 99,9%.

Preparación de dihidrocloruro de (±)-*trans*-2-amino-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuesto 213.

35 **1-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona VIB 01158.**

- 5 A isocianoacetato de metilo (96% grado técnico, 345 mg, 3,48 mmoles) agitado y enfriado (0°C) se añadió lentamente hidrocloreto de 3,3-difluoropirrolidina (500 mg, 3,48 mmoles), trietilamina (487 µL, 3,48 mmoles) y MeOH (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a RT y se concentró. El aceite resultante se coevaporó dos veces de EtOAc. Se obtuvo 1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona VIB 01158 como un aceite amarillo (305 mg, rendimiento 60%) y se usó en la etapa siguiente sin purificación.



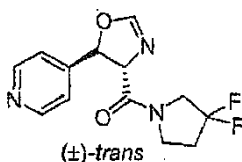
VIB 01158

PM: 174,17; Rendimiento: 60%; Aceite Amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, δ): 2,30-2,62 (m, 2H, CH₂) 3,65-3,90 (m, 4H, CH₂), 4,25 (d, 2H, J = 17,5 Hz, CH₂).

trans-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanona VIB 01160.

- 10 A una disolución agitada y enfriada (0°C) de KOH (0,098 g, 1,75 mmoles) en MeOH (2 mL) se añadieron sucesivamente piridina-4-carbaldehído (0,206 g, 1,92 mmoles) y 1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona VIB 01158 (0,305 g, 1,75 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 3 h. Después de evaporar el MeOH, la mezcla se repartió entre EtOAc (50 mL) y H₂O (40 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4x50 mL). Las fracciones se combinaron, se lavaron dos veces con disolución salina concentrada (2x20 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron.
- 15 Después de evaporar y secar, se obtuvo *trans*-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanona VIB 01160 (0,33 g, rendimiento 67%) como un aceite amarillo.



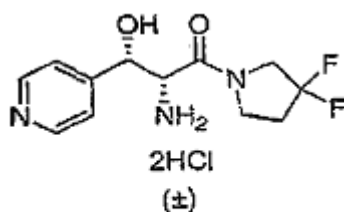
VIB 01160

PM: 281,6; Rendimiento: 67%; Aceite Amarillo.

- 20 ¹H RMN (CDCl₃, δ): 2,30-2,60 (m, 2H, CH₂) 3,67-3,99 (m, 3H, 1,5xCH₂), 4,22-4,59 (m, 2H, CH-N y 0,5xCH₂), 6,17 (d, 1H, J = 7,8 Hz, CH-O), 7,04 (dd, 1H, J = 3,2 Hz, J = 2,5 Hz, HC=N), 7,20-7,38 (m, 2H, ArH), 8,55-8,70 (m, 2H, ArH).

Dihidrocloreto de (±)-*treo*-2-amino-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuesto 213.

- 25 A una disolución de *trans*-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanona VIB 01160 (0,305 g, 1,08 mmoles) en metanol (4 mL) se añadió ácido clorhídrico al 37% (395 µL). Después de calentar (50°C) la mezcla durante 3,5 h la mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se coevaporó dos veces con EtOAc. Después de triturar con EtOAc, filtrar y secar, se obtuvo dihidrocloreto de (±)-*treo*-2-amino-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuesto 213 (269 mg, rendimiento 44%) como un sólido beige.



Compuesto 213

PM: 344,9; Rendimiento: 44%; Sólido Beige; Pf (°C): 182,2.

- 30 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 2,25-2,62 (m, 2H, CH₂), 3,30-4,20 (m, 4H, CH₂), 4,55 (d, 1H, J = 5,5 Hz, 0,35xCH-N), 4,66 (d, 1H, J = 5,5 Hz, 0,65xCH-N), 5,42 (m, 1H, CH-O), 8,23 (d, 2H, J = 4,8 Hz, ArH), 8,94 (d, 2H, J = 5,9 Hz, ArH).

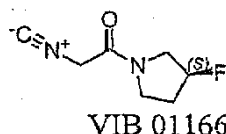
MS-ESI m/z (% Int. rel.): 272,2 ([MH]⁺, 15), 254,1 (15), 178,1 (20), 148,1 (100), 137,1 (95).

HPLC: gradiente de disolvente B:disolvente A = 5:95 a 100% disolvente B en 7 min. El disolvente A fue H₂O con 0,1% Et₃N y el disolvente B fue CH₃CN con 0,1% Et₃N; detección UV 254 nm, Compuesto 213 RT = 4,70 min, área del pico 98,1%.

5 **Preparación de dihidrocloruros de (2S,3R)- y (2R,3S)-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuestos 214.**

1-((S)-3-Fluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona VIB 01166.

10 A isocianoacetato de metilo (96% grado técnico, 1,18 g, 11,9 mmoles) agitado y enfriado (0°C) se añadió lentamente hidrocloreuro de (S)-(+)-3-fluoropirrolidina (97%, 1,5 g, 11,9 mmoles), trietilamina (1,67 mL, 11,9 mmoles) y MeOH (3 mL). La mezcla se agitó durante 15 h a RT y se concentró. La mezcla se agitó durante 15 h a RT y se concentró. Se añadió agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x50 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para obtener 1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona cruda VIB 01166 (1,47 g, rendimiento 79%) como un aceite marrón que se usó en la etapa siguiente sin purificación.



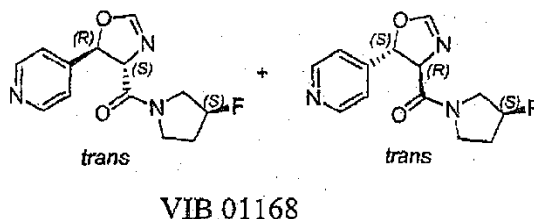
PM: 156,152; Rendimiento: 79%; Aceite Marrón.

15 ¹H RMN (CDCl₃, δ): 1,85-2,50 (m, 2H, CH₂), 3,40-4,35 (m, 6H, 3xCH₂), 5,17-5,47 (m, 1H, CHF).

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 171,1 ([MH⁺+Na], 100), 157,1 ([MH]⁺, 82), 130,1 (95).

trans((S)-3-Fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- y 4R,5S)-4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas VIB 01168.

20 A una disolución agitada y enfriada (0°C) de KOH (0,526 g, 9,39 mmoles) en MeOH (10 mL) se añadieron sucesivamente piridina-4-carbaldehído (1,10 g, 10,33 mmoles) y 1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona VIB 01166 (1,47 g, 9,39 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C a RT durante 24 h. Después de evaporar el MeOH, la mezcla se repartió entre EtOAc (40 mL) y H₂O (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (6x40 mL). Las fracciones de EtOAc se combinaron, se lavaron dos veces con disolución salina concentrada (2 x 10 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (florisil, EtOAc:MeOH = 9:1). Después de evaporar y secar, se obtuvieron *trans*-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- y 4R,5S)-4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas VIB 01168 (590 mg, mezcla diastereoisomérica en la proporción 1:1, rendimiento 24%) como un aceite amarillo.

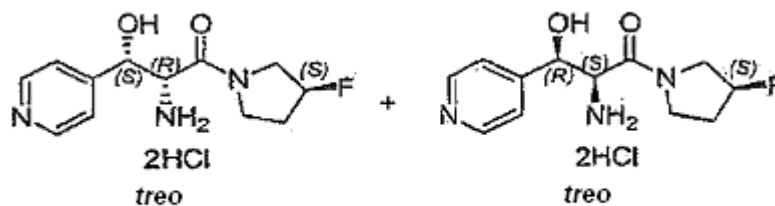


PM: 263,27; Rendimiento: 24%; Aceite Amarillo.

30 ¹H RMN (CDCl₃, δ): 1,89-2,45 (m, 2H, CH₂) 3,5-4,45 (m, 4H, CH₂), 4,46-4,60 (m, 1H, CH-N), 5,16-5,45 (m, 1H, CH-F), 6,12-6,25 (m, 1H, CH-O), 6,95-7,18 (m, 1H, CH=N), 7,20-7,40 (m, 2H, ArH), 8,50-8,70 (m, 2H, ArH).

Dihidrocloruros de (2S,3R)- y (2R,3S)-2-Amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuestos 214.

35 A una disolución de ((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- y 4R,5S)-4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas VIB 01168 (0,590 g, 2,24 mmoles) en metanol (8 mL) se añadió ácido clorhídrico al 37% (686 µL). Después de calentar (50°C) la mezcla durante 3,5 h la mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se coevaporó dos veces con EtOAc. Después de triturar con EtOAc, filtrar y secar, se obtuvieron dihidrocloruros de (2S,3R)- y (2R,3S)-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuestos 214 (474 mg, mezcla diastereoisomérica en la proporción 1:1, rendimiento 68%) como un sólido amarillo claro.

**Compuestos 214**

PM: 326,2; Rendimiento: 68%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 173,1.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,82-2,38 (m, 2H, CH₂), 2,80-4,15 (m, 4H, 2xCH₂), 4,35-4,68 (m, 1H, CH-N), 5,00-5,50 (m, 2H, CH-O y CH-F), 8,11-8,32 (m, 2H, ArH), 8,82-9,00 (m, 2H, ArH).

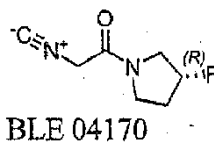
5 MS-ESI m/z (% Int. rel.): 254,2 ([MH]⁺, 15), 237,1 (20), 148,1 (100), 137,1 (70).

HPLC: gradiente de disolvente B disolvente A = 5:95 a 100% disolvente B en 7 min. El disolvente A fue H₂O con 0,1% Et₃N y el disolvente B fue CH₃CN con 0,1% Et₃N; detección UV 254 nm, Compuestos 214 RT = 4,35 min, área del pico 99,0%.

10 **Preparación de dihidrocloruros de (2S,3R)- y (2R,3S)-2-amino-1-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuestos 215.**

1-((R)-3-Fluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoacetona BLE 04170.

15 A isocianoacetato de metilo (96% grado técnico, 0,79 g, 7,96 mmoles) agitado y enfriado (0°C) se añadió lentamente hidrocloreuro de (R)-(-)-3-fluoropirrolidina (1,0 g, 7,96 mmoles), trietilamina (1,11 mL, 7,96 mmoles) y MeOH (2,5 mL). La mezcla se agitó durante 15 h a RT y se concentró. Se añadió agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x50 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para obtener 1-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoacetona cruda BLE 04170 como un aceite marrón (0,96 g, rendimiento 77%) que se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

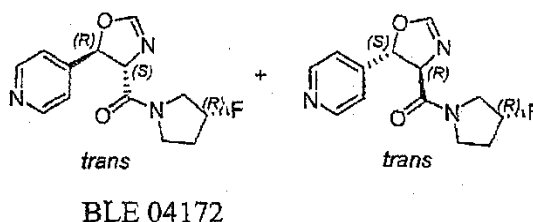


PM: 156,152; Rendimiento: 77%; Aceite Marrón.

20 ¹H RMN (CDCl₃, δ): 1,85-2,50 (m, 2H, CH₂), 3,40-4,35 (m, 6H, 3xCH₂), 5,17-5,47 (m, 1H, CHF).

trans-((R)-3-Fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- y 4R,5S)-4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas BLE 04172.

25 A una disolución agitada y enfriada (0°C) de KOH (0,34 g, 6,06 mmoles) en MeOH (4,5 mL) se añadieron sucesivamente piridina-4-carbaldehído (0,71 g, 6,66 mmoles) y una disolución de BLE 04170 (0,95 g, 6,06 mmoles) en MeOH (2,5 mL). La mezcla se agitó a 0°C a RT durante 15 h. Después de evaporar el MeOH, la mezcla se repartió entre EtOAc (40 mL) y H₂O (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x40 mL). Las fracciones de EtOAc se combinaron, se lavaron con disolución salina concentrada (50 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (florisil, EtOAc:MeOH = 9:1). Después de evaporar y secar, se obtuvieron *trans*-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- y 4R,5S)-4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas BLE 04172 (653 mg, mezcla diastereoisomérica en una proporción 1:1, rendimiento 41%) como un aceite incoloro.



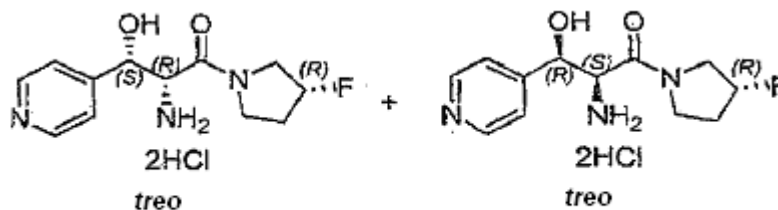
PM: 263,27; Rendimiento: 41%; Aceite Incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, δ): 1,89-2,46 (m, 2H, CH₂) 3,5-4,45 (m, 4H, 2xCH₂), 4,46-4,60 (m, 1H, CH-N), 5,16-5,45 (m, 1H,

CH-F), 6,12-6,25 (m, 1H, CH-O), 6,95-7,18 (m, 1H, CH=N), 7,20-7,40 (m, 2H, ArH), 8,50-8,70 (m, 2H, ArH).

Dihidrocloruros de (2S,3R)- y (2R,3S)-2-Amino-1-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuestos 215.

5 A una disolución de *trans*-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- y 4R,5S)-4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas BLE 04172 (0,65 g, 2,47 mmoles) en metanol (8 mL) se añadió ácido clorhídrico al 37% (757 μ L). Después de calentar (50°C) la mezcla durante 3,5 h la mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se coevaporó dos veces con EtOAc. Después de triturar con EtOAc, filtrar y secar, se obtuvieron dihidrocloruros de (2S,3R)- y (2R,3S)-2-amino-1-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuestos 215 (544 mg, mezcla diastereoisomérica en la proporción 1:1, rendimiento 68%) como un sólido amarillo claro.



Compuestos 215

10

PM: 326,2; Rendimiento: 68%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 134,5

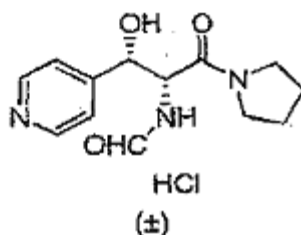
¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,82-2,38 (m, 2H, CH₂), 2,80-4,15 (m, 4H, CH₂), 4,35-4,68 (m, 1H, CH-N), 5,00-5,50 (m, 2H, CH-O y CHF), 8,11-8,32 (m, 2H, ArH), 8,82-9,00 (m, 2H, ArH).

15

Preparación de hidrocloreuro de N-(\pm)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)formamida Compuesto 216 (compuesto de referencia).

20

Se disolvió *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona Compuesto 19 (0,200 g, 0,81 mmoles) en metanol (5 mL). Se añadió Dowex 50WX8-200 (0,5 mL, lavado previamente con una disolución 0,5 M de HCl y agua) a RT. La mezcla se agitó durante 1 h a 50°C y después de enfriar se filtró. El MeOH se evaporó y el residuo se secó para proporcionar 150 mg de un producto pastoso (150 mg, rendimiento 61,0%). La forma de base libre se disolvió en un mínimo de una mezcla de EtOAc:MeOH = 95:5 y se añadió una disolución 0,4 M de HCl en éter (1,3 mL, 0,52 mmoles) a + 4°C. Después de evaporar los disolventes, el producto se precipitó con éter dietílico, se filtró y se secó para obtener hidrocloreuro de N-(\pm)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)formamida Compuesto 216 como un sólido beige (100 mg, rendimiento 41,0%).



Compuesto 216

25

PM: 299,75; Rendimiento: 41,0%; Sólido Beige; Pf (°C): 203,1

R_f: 0,35 (CH₂Cl₂:MeOH = 90:10) base libre.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,87-2,00 (m, 4H, 2xCH₂), 3,41-3,46 (m, 2H, CH₂-N), 3,62-3,66 (m, 2H, CH₂-N), 5,18 (d, 1H, J = 3,6 Hz, CH-N), 5,40 (d, 1H, J = 3,8 Hz, CH-O), 7,99 (s, 1H, CH=O), 8,16 (d, 2H, J = 5,8 Hz, ArH), 8,81 (d, 2H, J = 5,5 Hz, ArH).

30

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 25,0, 27,0, 47,5, 48,3, 55,6, 72,4, 126,6 (2xC), 142,1 (2xC), 163,4, 164,1, 168,5.

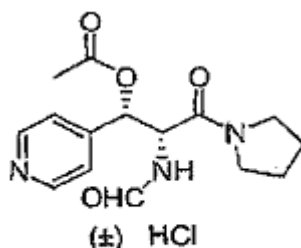
MS-ESI m/z (% Int. rel.): 264,1 ([MH]⁺, 10), 148,0 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 216 RT = 1,30 min, área del pico 98,0%.

Preparación de hidrocloreuro de N-(\pm)-*treo*-2-acetoxi-2-piridin-4-il-1-(pirrolidina-1-carbonil)-etil)formamida

Compuesto 217 (compuesto de referencia).

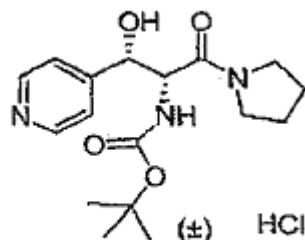
Se disolvió hidrocloreto de *N*-((±)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)formamida Compuesto 216 (0,220 g, 0,80 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,0 mL) con trietilamina (280 µL, 2 mmoles) a 0°C. Se añadió anhídrido acético (160 µL, 1,6 mmoles) lentamente y la mezcla se agitó durante 72 h a RT. El disolvente se evaporó y el residuo se secó en vacío. Después, cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:MeOH = 90:10) para proporcionar un producto pastoso (100 mg, rendimiento 41%). El producto obtenido se disolvió en MeOH (10 mL) y se añadió una disolución de HCl (0,4 M, 1 mL) en Et₂O a 0°C. La evaporación de los volátiles dio lugar a ácido acético se obtuvo hidrocloreto de *N*-((±)-*treo*-2-acetoxi-2-piridin-4-il-1-(pirrolidina-1-carbonil)-etil)-formamida Compuesto 217 como un sólido blanco (110 mg, rendimiento 40%).

**Compuesto 217**

PM: 341,79; Rendimiento: 40,0%; Sólido Blanco; Pf (°C): 173,9.
 R_f: 0,25 (EtOAc:MeOH = 90:10, base libre).
¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,80-2,00 (m, 4H, 2xCH₂), 2,19 (s, 3H, CH₃), 3,29-3,64 (m, 4H, 2xCH₂-N), 5,34 (s, 1H, N-CH), 6,44 (s, 1H, O-CH), 8,01 (s, 1H, CHO), 8,16 (s, 2H, ArH), 8,85 (s, 2H, ArH).
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 20,5, 25,0, 27,0, 47,6, 47,7, 53,9, 73,4, 126,7 (2xC), 142,8 (2xC), 144,3, 163,3, 166,9, 170,9.
 MS-ESI m/z (% Int. rel.): 306,1 ([MH]⁺, 10), 261,1 (100).
 HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 217 RT = 0,90 min, área del pico 97,0%.

Preparación de hidrocloreto de (±)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo Compuesto 218.

Se disolvió dihidrocloreto de (±)-*treo*-2-Amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 (2,90 g, 9,3 mmoles) en CH₂Cl₂ (250 mL) con Et₃N (4,3 mL, 30,7 mmoles) a 0°C. Se añadió lentamente dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,45 g, 11,2 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 mL) y la mezcla se agitó durante 15 h a RT. Se añadió disolución salina concentrada (50 mL) y el producto se extrajo con CH₂Cl₂. Después de secar sobre MgSO₄ y filtrar, el CH₂Cl₂ se evaporó y el residuo se secó *in vacuo*. Después de cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:MeOH = 90:10), se obtuvo (±)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo TTA 08100 como un sólido beige (2,00 g, rendimiento 64%). Una muestra de TTA 08100 (55 mg) se disolvió en CH₂Cl₂ (1 mL) y Et₂O (30 mL) y se añadió una disolución de HCl (0,1 M, 2 mL) en Et₂O a 0°C. La evaporación de los volátiles dio lugar a hidrocloreto de (±)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo Compuesto 218 (50 mg, rendimiento 52%) como un sólido blanco.

**Compuesto 218**

PM: 371,86; Rendimiento: 52,0%; Sólido Blanco; Pf (°C): 141,2.
 R_f: 0,30 (EtOAc:MeOH = 90:10, base libre).

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 1,33 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 1,91-2,00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,44-3,49 (m, 2H, CH_2), 3,60-3,64 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4,78 (s, 1H, N-CH), 5,38 (s, 1H, O-CH), 8,16 (s, 2H, ArH), 8,183 (s, 2H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CD_3OD , δ): 25,0, 27,1, 28,5 ($3\times\text{C}$), 47,5, 48,0, 58,3, 72,8, 81,0, 126,7 ($2\times\text{C}$), 142,0 ($2\times\text{C}$), 157,3, 164,6, 169,5.

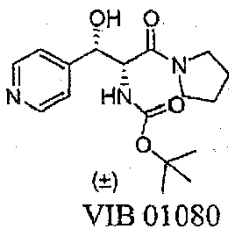
5 MS-ESI m/z (% Int. rel.): 336,1 ($[\text{MH}]^+$, 20), 219,1 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 218 RT = 3,8 min, área del pico 98,0%.

**Preparación de dihidrocloruro de (\pm)-*eritro*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona
Compuesto 219.**

(\pm)-*treo*-1-Hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo VIB 01080.

- 10 A una disolución de dihidrocloruro de (\pm)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 (3,25 g, 10,54 mmoles) en CH_2Cl_2 (250 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL equipado con un agitador magnético bajo atmósfera de nitrógeno se añadió mediante jeringa a 0°C trietilamina (4,69 mL), 33,73 mmoles). Se añadió una disolución de di-*terc*-butildicarbonato (2,76 g, 12,65 mmoles) en CH_2Cl_2 (75 mL) a 0°C gota a gota mediante un embudo de goteo. La mezcla de reacción se abandonó a 0°C durante 2 h después a RT toda la noche. Se añadió una disolución de disolución salina concentrada (130 mL) y la disolución se extrajo con CH_2Cl_2 (3×75 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc:MeOH = 90:10). Después de evaporar a sequedad las fracciones combinadas, se obtuvo (\pm)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo VIB 01080 (2,79 g, rendimiento 79%) como un sólido amarillo.



20

PM: 335,4; Rendimiento: 79%; Sólido Amarillo; Pf ($^\circ\text{C}$): 160,5

R_f: 0,31 (EtOAc:MeOH = 90:10).

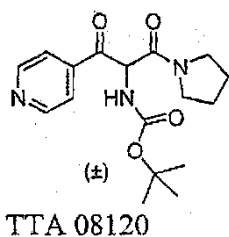
- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,26 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 1,71-2,00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,25-3,60 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{N}$), 4,61 (dd, 1H, $J = 9,8$ Hz, $J = 2,6$ Hz, N-CH), 4,96 (s, 1H, OH), 5,08 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz, NH), 5,47 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz, O-CH), 7,35 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz, ArH), 8,58 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 24,0 ($2\times\text{C}$), 25,9 ($2\times\text{C}$), 28,1 ($3\times\text{C}$), 46,1, 46,7, 56,1, 60,4, 72,8, 80,2, 121,4 ($2\times\text{C}$), 148,7, 149,5 ($2\times\text{C}$), 155,6, 169,4.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 336,1 ($[\text{MH}]^+$, 45), 280 (18), 219 (100); 148 (38).

(\pm)-1,3-Dioxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo TTA 08120.

- 30 A una disolución de (\pm)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo VIB 01080 (3,92 g, 11,70 mmoles) en CH_2Cl_2 (320 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL equipado con un agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente peryodinano de Dess-Martin (4,96 g, 11,70 mmoles) a RT. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 0,5 h y CH_2Cl_2 , se lavó con una mezcla de bicarbonato de sodio saturado (100 mL), 1 M tiosulfato de sodio (50 mL), disolución salina concentrada (50 mL) y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. Se añadió éter dietílico (250 mL) y el precipitado se eliminó por filtración. Después de evaporar el filtrado, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc = 4:6). Después de evaporar a sequedad las fracciones combinadas, se obtuvo (\pm)-1,3-dioxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo TTA 08120 (3,0 g, rendimiento 77%) como un sólido blanco.



PM: 333,38; Rendimiento: 77%; Sólido Blanco; Pf (°C): 125,4

R_f: 0,25 (CH₂Cl₂:EtOAc = 4:6).

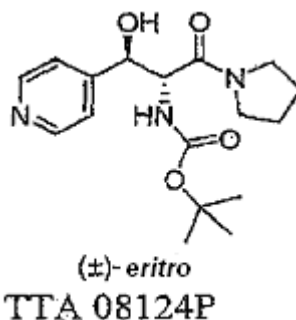
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,36 (s, 9H, 3xCH₃), 1,86-2,00 (m, 4H, 2xCH₂), 3,47-3,71 (m, 4H, 2xCH₂N), 5,62 (d, 1H, J = 7,4 Hz, N-CH), 6,07 (d, 1H, J = 7,4 Hz, NH), 7,80 (dd, 2H, J = 4,6 Hz, J = 1,3 Hz, ArH), 8,80 (dd, 2H, J = 4,5 Hz, J = 1,5 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,0, 26,0, 28,1 (3xC), 46,8, 47,0, 61,0, 80,9, 121,5 (2xC), 141,4, 150,8 (2xC), 155,1, 163,8, 194,3.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 334,1, ([MH]⁺, 10), 173,1 (30), 129,1 (100).

(±)-eritro-3-Hidroxi-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo TTA 08124P.

- 10 A una disolución de (±)-1,3-dioxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo TTA 08120 (2,28 g, 6,80 mmoles) en MeOH (50 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con un agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente borohidruro de sodio (285 mg, 7,50 mmoles) a RT. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 0,5 h y se enfrió a 4°C. Se añadió una disolución de 2 M NaOH (10 mL) y el MeOH se evaporó a 30°C. Se añadió EtOAc (300 mL) y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada (20 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un compuesto crudo (proporción *eritro:treo* = 80:20 estimada por ¹H RMN 300 MHz) TTA 08124 (2,1 g, rendimiento 92%). El producto crudo se recristalizó en EtOAc y después de filtrar y secar, se obtuvo (±)-*eritro*-3-hidroxi-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo TTA 08124P (1,30 g, proporción *eritro:treo* = 96:4 estimada por análisis de ¹H RMN 300 MHz, rendimiento 57%) como un sólido blanco.



- 20 PM: 335,40; Rendimiento: 57%; Sólido Blanco; Pf (°C): 170,3

R_f: 0,45 (EtOAc : MeOH = 85:15).

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,43 (s, 9H, 3xCH₃), 1,64-1,83 (m, 4H, 2xCH₂), 2,88-2,96 (m, 1H, CH₂N), 3,23-3,29 (m, 1H, CH₂N), 3,34-3,43 (m, 1H, CH₂N), 3,56-3,63 (m, 1H, CH₂N), 4,66 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 3,7 Hz, N-CH), 4,91 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 3,4 Hz, O-CH), 5,42 (d, 1H, J = 8,8 Hz, OH), 5,75 (d, 1 H, J = 8,8 Hz, NH), 7,30 (d, 2H, J = 5,9 Hz, ArH), 8,57 (d, 2H, J = 5,8 Hz, ArH). Proporción *eritro:treo* = 96:4.

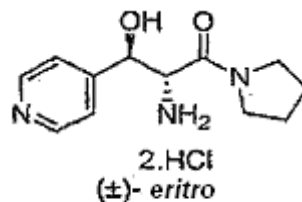
¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,0, 25,7, 28,1 (3xC), 45,7, 46,8, 55,2, 74,5, 80,5, 120,9 (2xC), 149,6, 149,8 (2xC), 155,4, 168,8.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 336,1 ([MH]⁺, 10), 280,1 (20), 110,0 (100).

- 30 **Dihidrocloreto de (±)-eritro-2-Amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 219.**

- 35 A una disolución de (±)-*eritro*-3-hidroxi-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo TTA 08124P (1,15 g, 3,40 mmoles) en MeOH (30 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con un agitador magnético se añadió HCl al 37% (3 mL, 35 mmoles) a RT. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 0,4 h a 45°C y el MeOH se evaporó a 45°C para proporcionar después de secar, un sólido blanco TTA 08136 (proporción *eritro:treo* = 96:4 estimada por análisis de ¹H RMN 300 MHz). Se lavó Amberlita IRA-400 (Cl⁻) (10 g) sucesivamente con agua (2x10 mL), 0,5 N NaOH (3x20 mL), agua (2x10 mL) y MeOH (3x10 mL). Se agitó una disolución de TTA 08136 en MeOH (30 mL) con Amberlita IRA-400 lavada durante 5 min a RT. Después de filtrar, el MeOH se evaporó y la forma de base libre se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CHCl₃:EtOH 95° = 86:14) para proporcionar TTA 08136A (445 mg, rendimiento 55%) como un sólido beige (no se detectó isómero *treo* por ¹H RMN 300 MHz y HPLC). Se agitó TTA 08136A (193 mg) a RT en acetato de etilo (5 mL) con una disolución de 0,1 N HCl en isopropanol (17 mL). Los disolventes se evaporaron a 33°C, se añadió MeOH (0,5 mL) y la sal se precipitó por adición de EtOAc (20 mL) para proporcionar casi cuantitativamente después de filtrar y secar dihidrocloreto de (±)-*eritro*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 219 como un sólido blanco (no

se detectó isómero *treo* por ^1H RMN 300 MHz y HPLC).



Compuesto 219

PM: 308,20; Rendimiento: 55%; Sólido Blanco; Pf (°C): 154,1.

R_f: 0,18 (CHCl₃:EtOH 95° = 86:14, base libre).

5 ^1H -RMN (CD₃OD, δ): 1,94-2,04 (m, 4H, 2xCH₂), 3,45-3,56 (m, 2H, CH₂N), 3,66-3,78 (m, 2H, CH₂N), 4,71 (d, 1H, J = 5,2 Hz N-CH), 5,50 (d, 1H, J = 5,1 Hz, O-CH), 8,12 (d, 2H, J = 5,6 Hz, ArH), 8,92 (d, 2H, J = 5,4 Hz, ArH).

^{13}C -RMN (CD₃OD, δ): 25,0, 27,0, 47,8, 58,4; 70,0, 127,2 (2xC), 143,1 (2xC), 159,8, 164,8.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 236,1 ([MH]⁺, 10), 219,1 (55), 110,0 (100).

10 **Preparación de dihidrocloruro de (-)-(2R,3R)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 220 y dihidrocloruro de (±)-(2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 221.**

Separación quiral analítica:

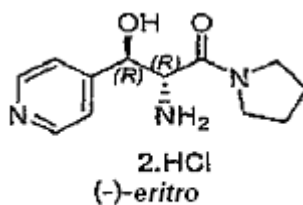
15 Se inyectaron 20 μL de una disolución 1 mg/mL del Compuesto 219 en Chiralpak AD: velocidad de flujo = 1 mL/min, temperatura = 25°C, fase móvil: hexano:etanol = 8:2, detección UV a 220 nm y por polarímetro, Rt (-) = 16,26 min, Rt (+) = 19,02 min, k (-) = 4,38, k (+) = 5,30, α = 1,21 y resolución Rs = 1,90.

La separación semi-preparativa se llevó a cabo en Chiralpak AS (250x10 mm):

20 Se preparó una disolución de 40 mg/mL de (±)-eritro-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 219 racemato y se inyectaron 100 μL de esta disolución cada 4 min en Chiralpak AS, velocidad de flujo = 5 mL/min, fase móvil: hexano:etanol = 1:1, detección UV a 254 nm. Se hicieron 56 inyecciones sucesivas. Las dos fracciones principales se identificaron en UV y se recogieron en dos matraces diferentes. El disolvente se eliminó *in vacuo* a 30°C. El sólido resultante se disolvió en 50 mL de CH₂Cl₂ y se filtró en una membrana de 0,45 μm millipore. Después de evaporar el CH₂Cl₂, el sólido se disolvió en 50 mL de metanol y se filtró. La sal se regeneró según el procedimiento indicado para el Compuesto 203 y Compuesto 204.

25 La pureza enantiomérica de los compuestos se evaluó por inyección analítica en Chiralpak AD de las sales regeneradas:

Dihidrocloruro de (-)-(2R,3R)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 220.



Compuesto 220

PM: 308,20; 133 mg obtenidos; Sólido Blanco; Pf (°C): demasiado higroscópico.

R_f: 0,18 (CHCl₃:EtOH 95° = 86:14, base libre).

30 Exceso enantiomérico = 99,1% medido por HPLC a 220 nm (Chiralpak AD)

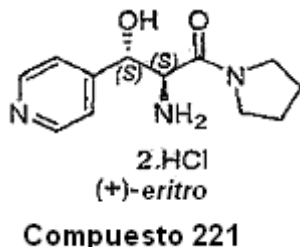
$\alpha_D^{25} = -6,4$ (MeOH, c = 1)

^1H -RMN (CD₃OD, δ): 1,94-2,03 (m, 4H, 2xCH₂), 3,45-3,55 (m, 2H, CH₂-N), 3,63-3,76 (m, 2H, CH₂-N), 4,68 (d, 1H, J =

5,1 Hz, N-CH), 5,48 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, O-CH), 8,08 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz, ArH), 8,90 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 23,4, 25,4, 46,2, 56,7, 68,4, 125,7 (2xC), 141,3 (2xC), 158,5, 163,2.

Dihidrocloruro de (\pm)-(2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 221.



5 PM: 308,20; 140 mg obtenidos; Sólido Blanco; Pf (°C): demasiado higroscópico.

R_f: 0,18 (CHCl_3 :EtOH 95° = 86:14, base libre).

Exceso enantiomérico = 99,1% medido por HPLC a 220 nm (Chiralpak AD)

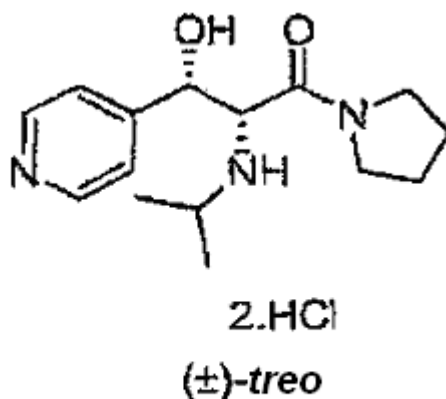
$\alpha_D^{25} = + 6,3$ (MeOH, $c = 1$)

10 ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,94-2,02 (m, 4H, 2xCH₂), 3,44-3,52 (m, 2H, CH₂-N), 3,64-3,74 (m, 2H, CH₂-N), 4,68 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz, N-CH), 5,48 (d, 1H, $J = 4,3$ Hz, O-CH), 8,09 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz, ArH), 8,90 (d, 2H, $J = 6,1$ Hz, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 23,4, 25,4, 46,2, 56,8, 68,4, 125,7 (2xC), 141,3 (2xC), 158,5, 163,2.

Preparación de dihidrocloruro de (\pm)-*treo*-3-hidroxi-2-(isopropilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 223.

15 A una disolución agitada de dihidrocloruro de (\pm)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 (0,20 g, 0,65 mmoles) en 3 mL de MeOH se añadieron trietilamina (180 μL , 1,30 mmoles) y acetona (75 μL , 1,00 mmol). La mezcla se agitó toda la noche a RT bajo nitrógeno y se añadió AcOH (200 μL , 3,2 mmoles) y NaBH₃CN (85 mg, 1,3 mmoles). Después de 5 h a 20°C, el MeOH se evaporó y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y 1 N carbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc:MeOH = 9:1). El tratamiento con HCl en MeOH proporcionó dihidrocloruro de (\pm)-*treo*-3-hidroxi-2-(isopropilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 223 (56 mg, rendimiento 25%) como un sólido blanco.



PM: 350,28; Rendimiento: 25%; Sólido Blanco; Pf (°C): 189,8.

R_f: 0,20 (EtOAc:MeOH = 9:1, base libre).

25 ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,32 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz, CH₃), 1,40 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz, CH₃), 1,55-1,84 (m, 4H, 2xCH₂), 2,66-2,74 (m, 1H, CH), 3,27-3,54 (m, 4H, CH₂-N) 4,60 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, N-CH), 5,38 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, O-CH), 8,24 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz, ArH). 8,98 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 18,7, 20,1, 24,7, 26,7, 47,7, 48,5, 52,2, 62,4, 72,5, 127,0 (2xC), 143,2 (2xC), 161,1, 164,1.

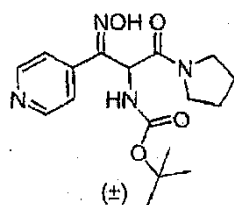
MS-ESI m/z (% Int. rel.): 278,1 ($[\text{MH}]^+$, 25), 179,1 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 223 RT = 1,30 min, área del pico 99,0%.

5 **Preparación de dihidrocloruro de (\pm)-2-amino-3-(hidroxiimino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 224.**

(\pm)-2-*terc*-Butiloxicarbonilamino-3-(hidroxiimino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona TTA 08160.

10 A una disolución agitada de (\pm)-1,3-dioxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo TTA 08120 (0,20 g, 0,60 mmoles) en 10 mL de dioxano se añadieron Et_3N (125 μl , 0,90 mmoles) e hidrocloreuro de hidroxilamina (65 mg, 0,90 mmoles). La mezcla se agitó 2 h a 110°C en un tubo sellado y el dioxano se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH = 9:1 a 97:3) para proporcionar (\pm)-2-*terc*-butiloxicarbonilamino-3-(hidroxiimino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona TTA 08160 (100 mg, rendimiento 48%) como un aceite.



TTA 08160

PM: 348,40; Rendimiento: 48%; Aceite.

15 R_f: 0,30 (CH_2Cl_2 :MeOH = 97:3).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,39 (s, 9H, 3xCH₃), 1,81-1,98 (m, 4H, 2xCH₂), 3,37-3,62 (m, 4H, 2xCH₂-N), 5,44 (d, 1H, J = 8,1 Hz, N-CH), 5,97 (d, 1H, J = 8,1 Hz, NH), 7,37 (d, 2H, J = 5,6 Hz, ArH), 8,65 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH).

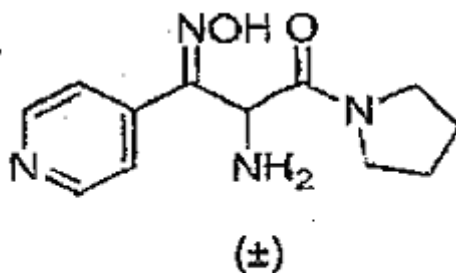
^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 24,0, 26,0, 28,2 (3xC), 46,5, 46,7, 55,8, 80,3, 123,1 (2xC), 139,7, 149,4 (2xC), 155,1, 166,4.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 349,2 ($[\text{MH}]^+$, 85), 293,2 (100).

20 HPLC: Método A, detección UV 254 nm, TTA 08160 RT = 3,90 min, área del pico 97,0%.

Dihidrocloruro de (\pm)-2-Amino-3-(hidroxiimino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 224.

25 Se disolvió (\pm)-2-*terc*-Butiloxicarbonilamino-3-(hidroxiimino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona TTA 08160 (100 mg, 0,29 mmoles) en MeOH (2 mL) y se añadió una disolución de 1 M HCl en MeOH (1 mL, 3,00 mmoles) y la mezcla se calentó durante 10 min a 45°C . El MeOH se evaporó y el residuo se secó para proporcionar (\pm)-2-amino-3-(hidroxiimino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona cruda TTA 08164. Se lavó Amberlita IRA-400 (Cl⁻) (1 mL, 1,4 mmoles) sucesivamente con agua (2x10 mL), NaOH 0,5 N (3x20 mL), agua (2x10 mL) y MeOH (3x10 mL). Se agitó una disolución de TTA 08164 en MeOH (30 mL) con Amberlita IRA-400 lavada durante 5 min a RT. Después de filtrar, el MeOH se evaporó y la forma de base libre se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH = 9:1). El tratamiento con HCl en MeOH proporcionó dihidrocloruro de (\pm)-2-amino-3-(hidroxiimino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 224 (29 mg, rendimiento 31%) como un sólido beige.



Compuesto 224

PM: 321,20; Rendimiento: 31%; Sólido Beige; Pf (°C): 225,2

R_f: 0,30 (EtOAc:MeOH = 9:1, base libre).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,85-2,04 (m, 4H, 2xCH₂), 3,23-3,73 (m, 4H, CH₂-N), 5,58 (d, 1H, J = 4,4 Hz, CH), 8,23 (d, 2H, J = 5,0 Hz, ArH), 9,03 (d, 2H, J = 5,0 Hz, ArH).

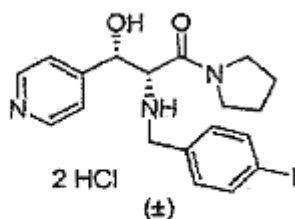
5 ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,9, 26,9, 47,9, 48,0, 55,6, 128,7 (2xC), 143,8 (2xC), 145,5, 148,8, 163,8.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 249,2 ([MH]⁺, 10), 115, 0 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 224 RT = 0,60 min, área del pico 99,0%.

Preparación de hidrocloreto de (±)-*treo*-2-(4-yodobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 225.

10 A una disolución agitada de dihidrocloreto de (±)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 (500 mg, 1,62 mmoles) en 7,5 mL de MeOH a RT bajo nitrógeno se añadió gota a gota trietilamina (495 µL, 3,56 mmoles) y 4-yodobenzaldehído (413 mg, 1,73 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 h a RT bajo nitrógeno. Se añadieron ácido acético (463 µL, 8,1 mmoles) y NaBH₃CN (356 mg, 5,67 mmoles). La mezcla se agitó durante otras 15 h a RT. La mezcla se repartió entre EtOAc (750 mL) y una disolución acuosa al 10 % de carbonato de potasio. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada (2 x 20 mL), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Después de evaporar, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:MeOH = 85:15) para proporcionar (±)-*treo*-2-(4-yodobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona VIB 01096 como un sólido amarillo (380 mg, rendimiento 52%). A una disolución de (±)-*treo*-2-(4-yodobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona VIB 01096 (380 mg, 8,43 mmoles) en metanol (10 mL) se añadió una disolución de 0,5 M ácido clorhídrico acuoso (7 mL). Después de agitar la mezcla a RT durante 0,5 h la mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se coevaporó dos veces con EtOAc. Después de triturar con EtOAc, filtrar y secar, se obtuvo hidrocloreto de (±)-*treo*-2-(4-yodobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 225 (373 mg, rendimiento 44%) como un sólido amarillo claro.



Compuesto 225

25 PM: 524,37; Rendimiento 44%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 194,7

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,42-1,80 (m, 4H, 2xCH₂), 2,32-2,50 (m, 1H, CH₂), 2,96-3,12 (m, 1H, CH₂), 3,12-3,25 (m, 2H, CH₂), 4,27 (q, 2H, J = 13,3 Hz, CH₂), 4,42 (d, 1H, J = 7,8 Hz, HC-N), 5,31 (d, 2H, J = 7,7 Hz, HC-O), 7,29 (d, 2H, J = 8,1 Hz, ArH), 7,80 (dd, 2H, J = 2,9 Hz, J = 8,1 Hz, ArH), 8,15 (d, 2H, J = 5,5 Hz, ArH), 8,91 (d, 2H, J = 5,5 Hz, ArH).

30 ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,7, 26,5, 47,5, 48,4, 51,1, 63,7, 72,3, 96,9, 126,9 (2xC), 131,0, 133,6 (2xC), 139,5 (2xC), 143,2 (2xC), 161,1, 163,8.

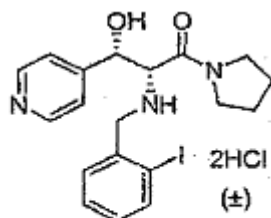
MS-ESI m/z (% Int. rel.): 451,9 ([MH]⁺, 100), 363,8 (45), 342,9 (70), 216,9 (75), 148,0 (30).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 225 RT = 3,83 min, área del pico 98,7%.

Preparación de dihidrocloreto de (±)-*treo*-2-(2-yodobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 226.

35 A una disolución agitada de (±)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 (500 mg, 1,62 mmoles) en 10 mL de metanol se añadieron sucesivamente Et₃N (496 µL, 3,57 mmoles) y 2-yodobenzaldehído (414 mg, 1,78 mmoles) en 1 mL de metanol. La mezcla se agitó 6 h a RT bajo nitrógeno y se añadieron ácido acético (464 µL, 8,11 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (356 mg, 5,57 mmoles). La mezcla se agitó toda la noche a 20°C y se evaporó para proporcionar un residuo que se repartió entre CH₂Cl₂ y 1 N hidróxido de potasio acuoso. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:MeOH = 9:1). Después de evaporar y secar, se obtuvo un sólido blanco (±)-*treo*-2-(2-yodobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (419,6 mg, rendimiento 57%). El producto se disolvió en metanol (10 mL). La disolución se agitó a temperatura

ambiente y se añadió una disolución de HCl (1 M, 7,4 mL) mediante jeringa a RT durante 10 min. La mezcla se concentró y se trituró con EtOAc. Después de filtrar y secar, se obtuvo dihidrocloruro de (\pm)-*treo*-2-(2-yodobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona Compuesto 226 (195 mg, rendimiento 25%) como un sólido blanco.



Compuesto 226

5

PM: 524,22; Rendimiento: 25%; Sólido Blanco; Pf (°C): 148,0

R_f: 0,50 (MeOH:EtOAc = 20:80, base libre).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,33-1,80 (m, 4H, 2xCH₂), 2,12-2,25 (m, 1H, CH₂), 2,75-2,88 (m, 1H, CH₂), 3,14-3,25 (m, 1H, CH₂), 3,25-3,31 (m, 1H, CH₂), 4,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz, NH-CH), 4,37-4,52 (m, 2H, NH-CH₂), 5,10 (d, 1H, J = 8,3 Hz, CH-O), 7,18 (t, 1H, J = 7,6 Hz, ArH), 7,49 (d, 1H, J = 7,5 Hz, ArH), 7,61 (d, 1H, J = 7,7 Hz, ArH), 7,68 (d, 2H, J = 5,2 Hz, ArH), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH), 8,66 (d, J = 4,9 Hz, 2H, ArH).

10

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,7, 26,5, 47,6, 47,8, 55,3, 64,3, 72,7, 101,8, 124,4 (2xC), 130,3, 132,0, 132,5, 135,1, 141,7 (2xC), 148,2, 154,0, 164,2.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 451,9 ([MH]⁺, 100), 352,9 (55), 342,9 (30).

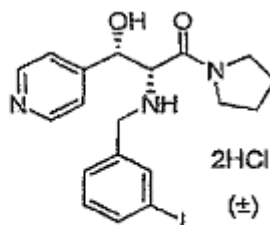
15

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 226 RT = 3,72 min, área del pico 98,95%.

Preparación de dihidrocloruro de (\pm)-*treo*-2-(3-yodobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona Compuesto 227.

A una disolución agitada de (\pm)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-piridin-4-il-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona Compuesto 22 (500 mg, 1,62 mmoles) en 10 ml de metanol se añadieron sucesivamente Et₃N (496 μ L, 3,55 mmoles) y 3-yodobenzaldehído (414 mg, 1,78 mmoles) en 1 ml de metanol. La mezcla se agitó 6 h a RT bajo nitrógeno y se añadieron ácido acético (464 μ L, 8,11 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (356 mg, 5,57 mmoles). La mezcla se agitó toda la noche a 20°C y se evaporó y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y 1 N hidróxido de potasio acuoso. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó. La capa orgánica se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 95:5). Después de evaporar y secar, se obtuvo un sólido blanco (\pm)-*treo*-2-(3-yodobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona (437 mg, rendimiento 60%). Este producto se disolvió en metanol (10 mL). La disolución se agitó a RT y se añadió una disolución de HCl (1 M, 7,7 mL) a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se concentró y se trituró con éter dietílico. Después de filtrar y secar, se obtuvo dihidrocloruro de (\pm)-*treo*-2-(3-yodobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona Compuesto 227 (205 mg, rendimiento 26%) como un sólido blanco.

25



Compuesto 227

30

PM: 524,22; Rendimiento: 26%; Sólido Blanco; Pf (°C): 142,8

R_f: 0,30 (MeOH:CH₂Cl₂ = 5:95, base libre).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,25-1,80 (m, 4H, 2xCH₂), 2,03-2,12 (m, 1H, CH₂), 2,80-2,92 (m, 1H, CH₂), 3,11-3,25 (m, 2H, CH₂), 4,06-4,30 (m, 3H, CH-N y N-CH₂), 5,04 (d, 1H, J = 8,8 Hz, CH-OH), 7,23 (t, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 7,51 (d, 1H, J = 7,5 Hz, ArH), 7,67 (d, 2H, J = 5,8 Hz, ArH), 7,80 (d, 1H, J = 5,2 Hz, ArH), 7,87 (s, 1H, ArH), 8,66 (d, J = 5,2 Hz, 2H,

35

ArH).

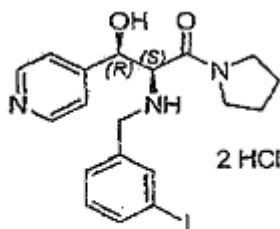
^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,7, 26,5, 47,3, 47,7, 50,5, 64,3, 72,8, 95,3, 124,5 (2xC), 130,9, 132,0, 133,9, 140,1, 140,5, 148,3, 153,7, 164,2.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 451,9 ($[\text{MH}]^+$, 100), 352,9 (40), 342,9 (50).

5 HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 227 RT = 3,80 min, área del pico 98,7%.

Preparación de dihidrocloruro de (\pm)-(2*S*,3*R*)-2-(3-yodobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona Compuesto 228.

A una disolución agitada de dihidrocloruro de (+)-(2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 204 (204 mg, 0,67 mmoles) en MeOH (6 mL) se añadió Et₃N (202 μL , 1,46 mmoles) y, mediante jeringa, una disolución de 3-yodobenzaldehído (169 mg, 0,73 mmoles) en metanol (1 mL). La mezcla se agitó 5 h a RT bajo nitrógeno. Se añadieron CH₃COOH (190 μL , 3,30 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (146 mg, 2,32 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a RT. El MeOH se evaporó y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y una disolución de 1 N carbonato de potasio acuoso. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 95:5). Después de evaporar y secar, se obtuvo (2*S*,3*R*)-2-(3-yodobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona (246 mg) como un sólido blanco. El producto se disolvió en metanol (5 mL) y se añadió una disolución de HCl en MeOH (1 M, 2,5 mL) mediante jeringa y la disolución se agitó a RT durante 0,6 h. La mezcla se concentró y el sólido resultante se trituró con Et₂O. Después de filtrar y secar, se obtuvo dihidrocloruro de (+)-(2*S*,3*R*)-2-(3-yodobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona Compuesto 228 (280 mg, rendimiento 80%) como un sólido blanco.



Compuesto 228

PM: 524,22; Rendimiento: 80%; Sólido Blanco; Pf (°C): 107,4

$\alpha_D^{22} = + 101,9$ (MeOH, $c = 1,02$).

R_f 0,30 (MeOH:CH₂Cl₂ = 5:95, base libre).

25 ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,52-1,82 (m, 4H, 2xCH₂), 2,38-2,45 (m, 1H, CH₂), 3,01-3,09 (m, 1H, CH₂), 3,18-3,32 (m, 2H, CH₂), 4,20-4,29 (dd, 2H, $J = 28,1$ Hz, $J = 13,4$ Hz, NH-CH₂), 4,40 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, N-CH), 5,30 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, CH-O), 7,25 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz, ArH), 7,54 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz, ArH), 7,81 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, ArH), 7,89 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz, ArH), 8,13 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H, ArH), 8,90 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H, ArH).

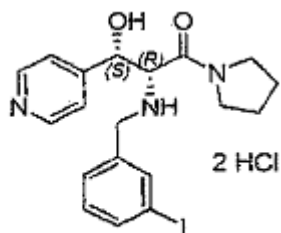
MS-ESI m/z (% Int. rel.): 452,1 ($[\text{MH}]^+$, 100), 353,0 (65), 343,1 (80).

30 HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 228 RT = 3,87 min, área del pico 97,0%.

Preparación de dihidrocloruro de (2*R*,3*S*)-2-(3-yodobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona Compuesto 229.

De manera similar al Compuesto 228 con dihidrocloruro de (-)-(2*R*,3*S*)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 203 (77 mg, 0,25 mmoles) en 2,3 ml de MeOH, Et₃N (76 μL , 0,79 mmoles), 3-yodobenzaldehído (64 mg, 0,275 mmoles), CH₃COOH (78,6 μL , 1,37 mmoles) y NaBH₃CN (60,5 mg, 0,96 mmoles).

Se obtuvo dihidrocloruro de (2*R*,3*S*)-2-(3-yodobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona Compuesto 229 (70 mg, rendimiento 53,5%) como un sólido amarillo claro.



Compuesto 229

PM: 524,22; Rendimiento: 53,5%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 179,7

R_f 0,30 (McOH:CH₂Cl₂ = 5:95, base libre).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): *idem* al Compuesto 228.

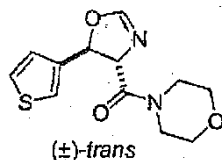
- 5 MS-ESI m/z (% Int. rel.): 452,1 ([MH]⁺, 100), 353,0 (70), 343,1 (60).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 228 RT = 3,78 min, área del pico 99,0%.

Preparación de hidrocloreuro de (±)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-morfolino-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Compuesto 230.

trans-(4,5-Dihidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)(morfolino)metanona SLA 09052A.

- 10 SLA 09052A se preparó según el método D usando tiofeno-3-carbaldehído (0,768 mL, 5,35 mmoles), KOH (0,273 mg, 4,86 mmoles) en metanol (5 mL) y 2-isociano-1-morfolinoetanona SLA 07118 (0,75 g, 4,86 mmoles). La disolución se agitó durante 2 h a 0°C. Después de procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna (florisil, EtOAc). Después de evaporar y secar, se obtuvo *trans*-(4,5-dihidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)(morfolino)metanona SLA 09052A (0,327 g, rendimiento 25%) como un aceite amarillo.

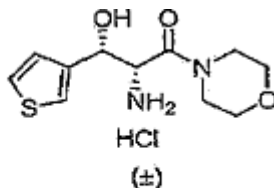


SLA 09052A

- 15 PM: 266,32; Rendimiento: 25%; Aceite Amarillo.
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 3,40-4,00 (m, 8H, 4xCH₂), 4,67 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,29 (d, 1H, J = 7,3 Hz, CH-O), 6,97 (d, 1H, J = 2,2 Hz, CH=N), 7,01 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 1,3 Hz, CH=C), 7,28-7,40 (m, 2H, CH=C).

Hidrocloreuro de (±)-*treo*-2-Amino-3-hidroxi-1-morfolino-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Compuesto 230.

- 20 A una disolución de *trans*-(4,5-dihidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)(morfolino)metanona SLA 09052A (0,327 g, 1,12 mmoles) en MeOH (5 mL) se añadió HCl al 37% (2 mL). Después de calentar (50°C) la mezcla durante 24 h la mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se coevaporó dos veces con EtOAc. Después de trituración con EtOAc, filtración y secado, se obtuvo hidrocloreuro de (±)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-morfolino-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Compuesto 230 (276 mg, rendimiento 77%) como un sólido amarillo claro.



Compuesto 230

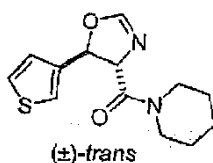
- 25 PM: 292,78; Rendimiento: 77%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 209,1
¹H-RMN (CD₃OD, δ): 2,77-2,92 (m, 2H, CH₂), 3,20-3,60 (m, 6H, 3xCH₂), 4,49 (d, 1H, J = 8,7 Hz, CH-N), 4,95 (d, 1H,

$J = 8,8$ Hz, CH-O), 7,18 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz, CH=C), 7,44 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz CH=C), 7,44 (dd, 1H, $J = 4,5$ Hz, $J = 1,7$ Hz CH=C).

Preparación de hidrocloreto de (\pm)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-1-(piperidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Compuesto 231.

5 ***trans*-(4,5-Dihidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)(piperidin-1-il)metanona SLA 09052B.**

SLA 09052B se preparó según el método D usando tiofen-3-carbaldehído (0,778 mL, 5,43 mmoles), KOH (0,273 mg, 4,94 mmoles) en metanol (5 mL) y 2-isociano-1-(piperidin-1-il)etanona SLA 07116B (0,75 g, 4,94 mmoles). La disolución se agitó durante 2 h a 0°C. Después de procesamiento (sin ninguna purificación más) y secado se obtuvo *trans*-(4,5-dihidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)(piperidin-1-il)metanona SLA 09052B como un aceite amarillo (1,29 g, rendimiento 99%).



SLA 09052B

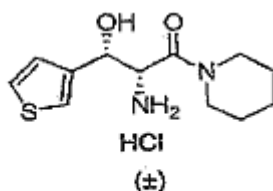
PM: 264,34; Rendimiento: 99%; Aceite Amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,47-1,75 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 3,42-3,82 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4,72 (dd, 1H, $J = 7,2$ Hz, $J = 2,2$ Hz, CH-N), 6,28 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, CH-O), 6,96 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, CH=N), 7,01 (dd, 1H, $J = 5,0$ Hz, $J = 1,2$ Hz, CH=C), 7,30-7,35 (m, 2H, CH=C).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 24,5, 25,5, 26,5, 43,7, 46,8, 73,4, 78,0, 122,6, 125,1, 127,2, 140,5, 155,0, 166,3.

Hidrocloreto de (\pm)-*trans*-2-Amino-3-hidroxi-1-(piperidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Compuesto 231.

A una disolución de *trans*-(4,5-dihidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)(piperidin-1-il)metanona SLA 09052B (1,29 g, 4,88 mmoles) en metanol (5 mL) se añadió ácido clorhídrico al 37% (5 mL). Después de calentar (50°C) la mezcla durante 24 h la mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se coevaporó dos veces con EtOAc. Después de trituración con EtOAc, filtración y secado, se obtuvo hidrocloreto de (\pm)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-1-morfolino-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Compuesto 231 como un sólido amarillo claro (1,07 g, rendimiento 75%).



Compuesto 231

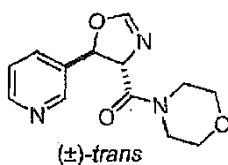
PM: 290,81; Rendimiento: 75%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 210,6

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 0,82-0,97 (m, 1H, $0,5\times\text{CH}_2$), 1,30-1,70 (m, 5H, $2,5\times\text{CH}_2$), 2,75-2,91 (m, 1H, CH_2), 3,12-3,55 (m, 3H, $1,5\times\text{CH}_2$), 4,51 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, CH-N), 4,94 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, CH-O), 7,16 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, CH=C), 7,44 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, CH=C), 7,44 (dd, 1H, $J = 4,5$ Hz, $J = 3,2$ Hz, CH=C).

Preparación de dihidrocloreto de (\pm)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-1-morfolino-3-(piridin-3-il)propan-1-ona Compuesto 232.

30 ***trans*-(4,5-Dihidro-5-(piridin-3-il)oxazol-4-il)(morfolino)metanona SLA 09050A.**

SLA 09050A se preparó según el método D usando piridina-3-carbaldehído (0,65 mL, 4,86 mmoles), KOH (0,273 mg, 4,86 mmoles) en metanol (1,0 mL) y 2-isociano-1-morfolinoetanona SLA 07118 (0,75 g, 4,86 mmoles). La disolución se agitó durante 20 h a 0°C. Después de procesamiento (sin ninguna purificación más), evaporación y secado se obtuvo *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-3-il)oxazol-4-il)(morfolino)metanona SLA 09050A como un sólido amarillo (0,92 g, rendimiento 72,5%).



SLA 09050A

PM: 261,28; Rendimiento: 72,5%; Sólido Amarillo.

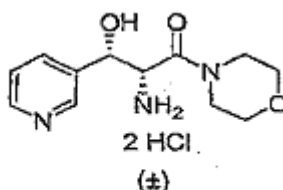
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 3,42-4,00 (m, 8H, 4xCH₂), 4,63 (dd, 1H, $J = 7,7$ Hz, $J = 2,3$ Hz, CH-N), 6,29 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, CH-O), 7,02 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, CH=N), 7,33 (m, 1H, ArH), 7,60-7,66 (m, 1H, ArH), 8,57-8,62 (m, 2H, ArH).

5 $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 43,0, 46,3, 66,7, 66,8, 74,6, 79,2, 123,5, 133,4, 135,1, 147,5, 150,0, 155,0, 166,3.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 262,1 ($[\text{MH}]^+$, 55), 108,0 (100).

Dihidrocloruro de (±)-*trans*-2-Amino-3-hidroxi-1-morfolino-3-(piridin-3-il)propan-1-ona Compuesto 232.

10 A una disolución de *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-3-il)oxazol-4-il)(morfolino)metanona SLA 09050A (0,911 g, 3,48 mmoles) en metanol (10 mL) se añadió ácido clorhídrico al 37% (5 mL). Después de calentar (50°C) la mezcla durante 2,25 h la mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se coevaporó dos veces con EtOAc y el producto crudo se disolvió en una disolución 1 N de K₂CO₃ que se extrajo con una mezcla CH₂Cl₂:iPrOH = 9:1 (6 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar lugar a un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:MeOH = 70:30). Después de evaporación, el producto se disolvió en una disolución de HCl en MeOH (0,5M, 29 mL) y se agitó a RT durante 1,5 h. El producto se co-evaporó dos veces con EtOAc. Después de trituración con EtOAc, filtración y secado, se obtuvo dihidrocloruro de (±)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-1-morfolino-3-(piridin-3-il)propan-1-ona Compuesto 232 (270 mg, rendimiento 24%) como un sólido amarillo.



Compuesto 232

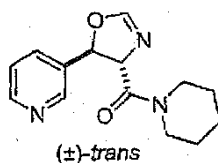
PM: 324,2; Rendimiento: 24%; Sólido Amarillo.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 3,20-3,78 (m, 8H, 4xCH₂), 4,87 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, CH-N), 5,40 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, CH-O), 8,20 (m, 1H, ArH), 8,77 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, ArH), 8,93 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, ArH), 9,03 (s, 1H, ArH).

Preparación de dihidrocloruro de (±)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-1-piperidin-3-(piridin-3-il)propan-1-ona Compuesto 233.

trans-(4,5-Dihidro-5-(piridin-3-il)oxazol-4-il)(piperidin)metanona SLA 09050B.

25 SLA 09050B se preparó según el método D usando piridina-3-carbaldehído (0,512 mL, 5,42 mmoles), KOH (0,277 mg, 4,93 mmoles) en metanol (10 mL) y 2-isociano-1-piperidinaetanona SLA 07116B (0,75 g, 4,93 mmoles). La disolución se agitó durante 20 h a 0°C. Después de procesamiento (sin ninguna purificación más), evaporación y secado, se obtuvo *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-3-il)oxazol-4-il)(piperidin)metanona SLA 09050B (0,917 g, rendimiento 72%) como un sólido amarillo.



SLA 09050B

PM: 259,30; Rendimiento: 72%; Sólido Amarillo.

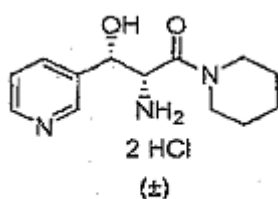
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,59-1,73 (m, 6H, 3xCH₂), 3,44-3,83 (m, 4H, 2xCH₂), 4,68 (dd, 1H, $J = 7,6$ Hz, $J = 2,3$ Hz, CH-

N), 6,30 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, CH-O), 7,02 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, CH=N), 7,32 (m, 1H, ArH), 7,60-7,66 (m, 1H, ArH), 8,57-8,62 (m, 2H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 24,4, 25,5, 26,4, 43,8, 46,9, 74,6, 79,5, 123,6, 133,5, 135,4, 147,5, 149,9, 154,8, 165,9.

Dihidrocloruro de (\pm)-*treo*-2-Amino-3-hidroxi-1-piperidin-3-(piridin-3-il)propan-1-ona Compuesto 233.

- 5 A una disolución de *trans*-(4,5-dihidro-5-(piridin-3-il)oxazol-4-il)(piperidin)metanona SLA 09050B (0,917 g, 3,54 mmoles) en metanol (10 mL) se añadió ácido clorhídrico al 37% (5 mL). Después de calentar a 50°C la mezcla durante 2,25 h la mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se coevaporó dos veces con EtOAc. Después de trituración con EtOAc, filtración y secado, el producto crudo se disolvió en una disolución 1 N de K_2CO_3 y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 :iPrOH = 9:1 (6 x 100 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:MeOH = 7:3), se obtuvo (\pm)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-piperidin-3-(piridin-3-il)propan-1-ona sólido amarillo claro (223,5 mg). El producto se disolvió en una disolución de HCl en MeOH (0,5 M, 18 mL) y se agitó a RT durante 1,5 h. Después de trituración con EtOAc, filtración y secado, se obtuvo dihidrocloruro de (\pm)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-piperidin-3-(piridin-3-il)propan-1-ona Compuesto 233 (208 mg, rendimiento 18%) como un sólido amarillo.



Compuesto 233

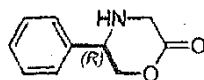
- 15 PM: 322,2; Rendimiento: 18%; Sólido Amarillo.

^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,15-1,80 (m, 6H, 4x CH_2), 3,10-3,80 (m, 4H, 2x CH_2), 4,88 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, CH-N), 5,33 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, CH-O), 8,19 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz, ArH), 8,74 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, ArH), 8,93 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, ArH), 9,01 (s, 1H, ArH).

- 20 **Preparación de dihidrocloruro de (2*R*,3*S*)-2-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 234 (compuesto de referencia).**

(*R*)-5-Fenilmorfolin-2-ona EBE 06134.

- 25 A una disolución de fenilbromoacetato (18,58 g, 86 mmoles) en CH_3CN bajo nitrógeno se añadió una disolución de (*R*)-fenilglicinol (10,17 g, 74 mmoles) y diisopropiletilamina (34 mL, 195 mmoles) en CH_3CN . Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida manteniendo la temperatura del baño por debajo de 25°C para obtener un aceite que se trató con EtOAc (120 mL) y se agitó durante 15 min. El precipitado blanco resultante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el producto deseado se aisló usando cromatografía en columna (SiO_2) con un gradiente por etapas de 10% a 50% [v/v] EtOAc en ciclohexano para proporcionar después de evaporación (*R*)-5-fenilmorfolin-2-ona EBE 06134 (3,17 g, rendimiento 24%) como un sólido blanco.



EBE 06134

- 30 PM: 177,2; Rendimiento: 24%; Sólido Blanco; Pf (°C): 50,3

R_f: 0,30 (EtOAc:ciclohexano = 50:50).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,99 (s, 1H, NH), 3,89 (q, 2H, $J = 17,8$ Hz, N- CH_2), 4,18 (dd, 1H, $J = 3,7$ Hz, $J = 10,3$ Hz, O-CH), 4,29 (t, 1H, $J = 10,5$ Hz, N-CH), 4,40 (dd, 1H, $J = 3,7$ Hz, $J = 10,5$ Hz, O-CH), 7,30-7,45 (m, 5H, ArH).

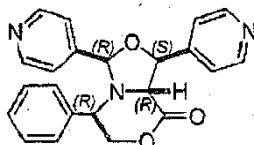
- 35 ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 46,8, 54,8, 72,8, 125,3 (2xC), 127,0, 127,3 (2xC), 135,9, 166,0.

$[\alpha]_D^{22} = +30,3^\circ$ ($c = 1,00$, MeOH).

(1*S*,3*R*,5*R*,8*aR*)-Tetrahydro-5-fenil-1,3-di(piridin-4-il)oxazolo[4,3-*c*][1,4]oxazin-8(3*H*)-ona EBE 06136.

- 40 Una disolución de (*R*)-5-fenilmorfolin-2-ona EBE 06134 (3,0 g, 16,9 mmoles) y piridina-4-carboxaldehído (5,43 g, 50,7 mmoles) en tolueno (75 mL) se puso a reflujo en un extractor soxhlet relleno con tamices moleculares 4A (25 g) durante 16 horas. Todos los volátiles se evaporaron y el producto deseado se purificó por cromatografía en columna

(SiO₂) usando un gradiente de 80% a 100% [v/v] EtOAc en ciclohexano para proporcionar después de evaporación (1*S*,3*R*,5*R*,8*aR*)-tetrahidro-5-fenil-1,3-di(piridin-4-il)oxazolo[4,3-*c*][1,4]oxazin-8(3*H*)-ona EBE 06136 (1,7 g, rendimiento 46%) como un sólido amarillo claro.



EBE 06136

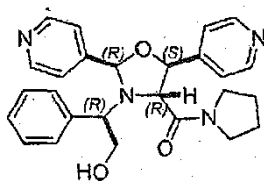
5 PM: 373,4; Rendimiento: 46%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 155,6

R_f: 0,20 (EtOAc).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 4,10-4,17 (m, 1H, N-CH), 4,25 (dd, 1H, J = 3,3 Hz, N-CH), 4,36-4,54 (m, 2H, O-CH), 5,38 (d, 1H, O-CH, J = 8,2 Hz), 5,53 (s, 1H, N-CH), 7,20-7,35 (m, 8H, ArH), 7,40-7,50 (m, 1H, ArH), 8,51 (dd, 2H, J = 1,4 Hz, J = 4,5 Hz), 8,57 (dd, 2H, J = 1,4 Hz, J = 4,5 Hz, ArH).

10 **((2*R*,4*S*,5*R*)-3-((*R*)-2-Hidroxi-1-feniletil)-2,5-di(piridin-4-il)oxazolidin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona EBE 06138.**

A una disolución de (1*S*,3*R*,5*R*,8*aR*)-tetrahidro-5-fenil-1,3-di(piridin-4-il)oxazolo[4,3-*c*][1,4]oxazin-8(3*H*)-ona EBE 06136 (1,7 g, 4,55 mmoles) en CH₂Cl₂ se añadió pirrolidina (1,90 mL, 22,8 mmoles) y la disolución se agitó bajo nitrógeno a 25°C durante 16 h. Todos los volátiles se evaporaron y el producto resultante se aisló usando cromatografía en columna (SiO₂) con un gradiente de 0-20% [v/v] MeOH en EtOAc para proporcionar después de evaporación ((2*R*,4*S*,5*R*)-3-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-2,5-di(piridin-4-il)oxazolidin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona EBE 06138 (0,665 g, rendimiento 33%) como un sólido blanco.



EBE 06138

PM: 444,5; Rendimiento: 33%; Sólido Blanco; Pf (°C): 63,6.

R_f: 0,25 (MeOH:EtOAc = 20:80).

20 ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,70-1,90 (m, 4H, 2xCH₂), 2,25 (bs, 1H, OH), 2,75-2,85 (m, 1H, CH-N), 2,95-3,05 (m, 1H, N-CH), 3,50-3,60 (m, 2H, N-CH₂), 3,80-4,15 (m, 4H, 2xCH +CH₂-O), 5,10 (d, 1H, J = 4,7 Hz, CH), 6,32 (s, 1H, CH), 7,18-7,32 (m, 7H, ArH), 7,45 (d, 2H, J = 5,9 Hz, ArH), 8,54 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), 8,64 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 23,9, 26,0, 46,3, 46,6, 60,3, 63,8, 65,2, 94,1, 121,1 (2xC), 123,0 (2xC), 128,0, 128,3 (2xC), 128,5 (2xC), 137,8, 147,8.

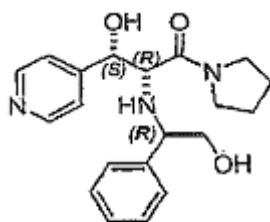
25 MS-ESI m/z (% Int. rel.): 445,1 ([MH]⁺, 20).

HPLC: Método A, detección a 254 nm, EBE 06138 RT = 3,50 min, área del pico 99%.

[α]_D²² = -16,0° (c = 1,00, CHCl₃).

Dihidrocloreto de (2*R*,3*S*)-2-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 234.

30 A una disolución de ((2*R*,4*S*,5*R*)-3-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-2,5-di(piridin-4-il)oxazolidin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona EBE 06138 (600 mg, 1,34 mmoles) en MeOH (6 mL) se añadió una disolución de 1 N HCl (6 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h, se evaporó a sequedad para proporcionar un sólido blanco (745 mg). Este producto crudo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) y Na₂CO₃ (disol. sat.). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (5x2 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró sobre algodón mezclado con gel de sílice (600 mg), se evaporó y se cargó en una columna de gel de sílice de 25 g. El producto deseado se eluyó usando un gradiente de MeOH 0% a 20% en EtOAc para proporcionar después de evaporación (2*R*,3*S*)-2-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (320 mg, rendimiento 67%) como un sólido blanco.



Compuesto 234

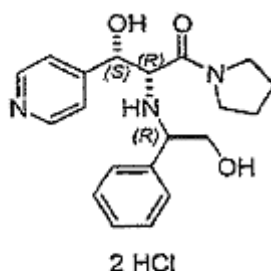
PM = 355,43; Rendimiento: 67%; Sólido Blanco; Pf (°C) = 76,4

Rf: 0,3 (MeOH:EtOAc = 20:80).

5 ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 1,18-1,30 (m, 2H, CH_2), 1,30-1,48 (m, 2H, CH_2), 1,80-1,90 (m, 1H, CH_2), 2,23-2,33 (m, 1H, N- CH_2), 2,85-2,95 (m, 2H, N- CH_2), 3,00-3,12 (m, 2H, N-CH + N-CH), 3,72-3,85 (m, 3H, O- CH_2 + NH), 4,58 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, O-CH), 7,18-7,35 (m, 7H, ArH), 8,51 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, ArH).

$[\alpha]_D^{22} = -68,8^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3).

10 A una disolución de (2R,3S)-2-((R)-2-hidroxi-1-feniletilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona en MeOH (100 mg), en MeOH (1 mL) se añadió una disolución de HCl (1 N, 1,1 mL) a 0°C y la disolución se agitó durante 10 min para proporcionar después de evaporación dihidrocloruro de (2R,3S)-2-((R)-2-hidroxi-1-feniletilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 234 (120 mg, rendimiento 99%) como un sólido blanco.



Compuesto 234

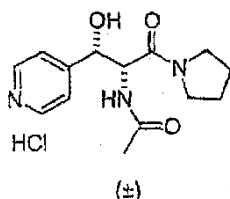
PM: 430,4; Rendimiento Global: 66%; Sólido Blanco; Pf (°C): 38,6.

15 ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,38-1,58 (m, 4H, CH_2), 2,12-2,22 (m, 1H, N- CH_2), 2,80-2,90 (m, 1H, N- CH_2), 3,00-3,10 (m, 2H, N- CH_2), 3,91 (dd, 1H, $J = 4,3$ Hz, $J = 11,3$ Hz, CH_2 -O), 4,02-4,12 (m, 1H, CH_2 -O), 4,55-4,65 (m, 2H, N-CH), 5,27 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz, 7,35-7,45 (m, 3H, ArH), 7,45-7,58 (m, 2H, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,5, 26,3, 47,2, 48,0, 63,5, 64,4, 67,3, 72,6, 126,7, 130,2, 131,5, 132,3, 143,3, 160,7, 163,8.

20 **Preparación de hidrocloreuro de N-((±)-treo-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida Compuesto 235.**

25 A una suspensión de dihidrocloruro de (±)-treo-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 (300 mg, 0,89 mmoles) en CH_2Cl_2 (6 mL) se añadió Et_3N (370 μL , 2,67 mmoles) y la mezcla se agitó durante 10 min, se enfrió a 4°C y se añadió una disolución de anhídrido acético (65 mL, 0,89 mmoles) en CH_2Cl_2 gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 16 h y se lavó con agua (3×4 mL), NaOH (0,5 N) (3×4 mL) se evaporó para proporcionar un residuo aceitoso que se purificó usando cromatografía en columna (SiO_2) con un gradiente de 0% a 20% MeOH en EtOAc. El producto en MeOH a 4°C se trató con una disolución de 1 N HCl (4 mL) y todos los volátiles se evaporaron. El producto se precipitó usando una mezcla de metanol en EtOAc para obtener después de evaporación hidrocloreuro de N-((±)-treo-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida Compuesto 235 (209 mg, rendimiento 52%).



Compuesto 235

PM: 313,78; Rendimiento: 52%; Sólido Blanco; Pf (°C): 181,3

R_f: 0,20 (MeOH:EtOAc = 20:80, base libre).

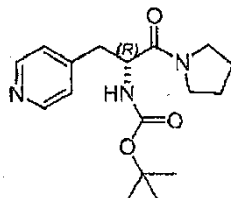
5 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,82-2,05 (m, 7H, 2×CH₂ y CH₃), 3,35-3,45 (m, 2H, CH₂), 3,50-3,65 (m, 2H, CH₂), 5,10 (d, 1H, J = 3,8 Hz, N-CH), 5,39 (d, 1H, J = 3,9 Hz, O-CH), 8,16 (d, 2H, J = 6,2 Hz, ArH), 8,81 (d, 2H, J = 6,7 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 22,1, 25,0, 27,0, 47,5, 48,2, 57,0, 72,0, 126,6 (2xC), 142,0 (2C), 142,0 (2xC), 164,4, 169,0, 173,0.

10 **Preparación de dihidrocloruro de (R)-2-amino-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 236 (compuesto de referencia).**

(R)-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de terc-butilo EBE 06172.

15 Se disolvió *N*-Boc-(S)-3-(piridin-4-il)alanina (0,500 g, 1,88 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 mL) y se añadió DIEA (361 μL, 2,07 mmoles). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió clorofornato de isobutilo (270 μL, 2,07 mmoles). La mezcla se agitó durante 10 min y se añadió pirrolidina (267 mg, 3,76 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 mL). Esta mezcla se agitó durante 15 min a 4°C, 12 h a 25°C, se lavó sucesivamente con NaH₂PO₄, hidrógeno carbonato de sodio saturado, agua y disolución salina concentrada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) usando un gradiente de MeOH 0-10% [v/v] en EtOAc para proporcionar (R)-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de terc-butilo EBE 06172 (146 mg, rendimiento 24%) como un sólido blanco.



EBE 06172

20 PM: 319,4; Rendimiento: 24%; Sólido Blanco; Pf (°C): 52,5.

R_f: 0,30 (MeOH:EtOAc = 20:80).

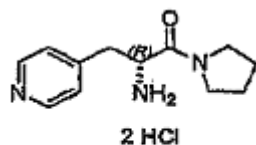
25 ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,40 (s, 9H, (CH₃)₃), 1,65-1,90 (m, 4H, CH₂), 2,80-2,90 (m, 1H, CH), 2,90-3,00 (m, 2H, CH₂), 3,28-3,38 (m, 1H, N-CH), 3,40-3,50 (m, 2H, N-CH₂), 4,60-4,70 (m, 1H, N-CH), 5,38-5,48 (m, 1H, NH), 7,16 (d, 2H, J = 4,5 Hz, ArH), 8,50 (d, 2H, J = 4,5 Hz, ArH).

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 320,2 ([MH]⁺, 20).

HPLC: Método A, detección a 254 nm, EBE 06172 RT = 3,82 min, área del pico 85%.

Dihidrocloruro de (R)-2-Amino-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 236.

30 A una disolución de TFA (2 mL) en CH₂Cl₂ (8 mL) se añadió (R)-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato EBE 06172 (146 mg, 0,654 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 h a 25°C. Los volátiles se evaporaron y el producto se trató con una suspensión en amberlita-400 (forma OH⁻, 2 g) en MeOH. La suspensión se filtró y se lavó con MeOH (3 × 5 mL). Las fracciones de metanol combinadas se evaporaron bajo presión reducida y el producto deseado se aisló usando cromatografía en columna (SiO₂) con una mezcla de EtOAc: MeOH:NH₄OH = 70:30:4 para proporcionar un residuo aceitoso que se trató con una disolución de 0,1 N HCl en iPrOH durante 10 min. La evaporación de los volátiles rindió dihidrocloruro de (R)-2-amino-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 236 (78 mg, rendimiento 47%) como un sólido amarillo claro.



Compuesto 236

PM: 255,75; Rendimiento: 47%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 127,5

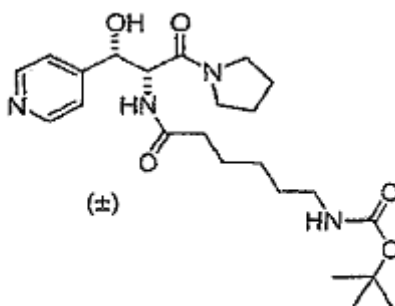
R_f: 0,30 (EtOAc:MeOH:NH₄OH = 70:30:4, base libre).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,80-2,05 (m, 4H, CH₂), 3,28-3,80 (m, 6H, CH₂, N-CH₂), 3,70 (t, 1H, J = 6,7 Hz, CH-N), 8,10 (d, 2H, J = 5,9 Hz, ArH), 8,88 (d, 2H, J = 5,6 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 23,4, 25,4, 35,6, 46,1, 46,5, 51,1, 128,5 (2×C), 146,3 (2×C), 156,1, 165,0.

Preparación de 5-((±)-treo-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamoil)pentilcarbamoilato de terc-butilo Compuesto 237.

A una disolución de ácido *N*-Boc-aminohexanoico (342 mg, 1,48 mmoles) en THF (10 mL) se añadió *N*-metilmorfolina (163 μL, 1,48 mmoles). La disolución se agitó durante 5 min, se enfrió a -15°C y se trató gota a gota con cloroformato de isobutilo (211 μL, 1,48 mmoles). Esta disolución se añadió mediante una cánula de acero inoxidable a una disolución de dihidrocloruro de (±)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 22 (500 mg, 1,48 mmoles) y *N*-metil-morfolina (489 mg, 1,47 mmoles) en THF (10 mL) a -15°C. La mezcla de reacción se mantuvo durante 0,5 h a -15°C seguido de 2 h a 25°C con agitación continua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se repartió entre EtOAc y H₂O, se lavó con NaH₂PO₄, NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) con un gradiente de 0% a 10% [v/v] MeOH en EtOAc para proporcionar 5-((±)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamoil)pentilcarbamoilato de *terc*-butilo Compuesto 237 (455 mg, rendimiento 69%) como un sólido blanco.



Compuesto 237

PM: 448,6; Rendimiento: 69%; Sólido Blanco.

R_f: 0,20 (EtOAc:MeOH = 90:10).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,05-1,15 (m, 2H, CH₂), 1,35-1,55 (m, 13H, 2×CH₂+ C(CH₃)₃), 1,75-1,95 (m, 4H, 2×CH₂), 2,00-2,20 (m, 2H, OCCH₂), 3,05 (q, 2H, J = 6,7 Hz, N-CH₂), 3,20-3,35 (m, 1H, N-CH), 3,38-3,50 (m, 2H, N-CH₂), 3,65-3,75 (m, 1H, N-CH), 4,72 (bs, 1H, NH), 4,98 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 3,6 Hz), 5,08 (d, 1H, J = 3,3 Hz, OCH), 5,23 (bs, 1H, OH), 6,50 (d, 1H, J = 8,7 Hz, NH), 7,35 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), 8,58 (d, 2H, J = 4,6 Hz, J = 1,4 Hz, ArH).

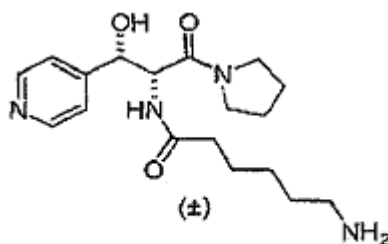
MS-ESI m/z (% Int. rel.): 449,2 ([MH]⁺, 30), 349,2 (100).

HPLC: Método A, detección a 254 nm, Compuesto 237 RT = 4,03 min, área del pico 99,9%.

Preparación de 6-amino-*N*-((±)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)hexanamida Compuesto 238.

A una disolución de 5-((±)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamoil)pentilcarbamoilato de *terc*-butilo Compuesto 237 (81 mg, 0,181 mmoles) en CH₂Cl₂ (8 mL) se añadió TFA (2 mL) a 0°C y se agitó durante 2 h a 0°C. Todos los volátiles se evaporaron para proporcionar un residuo que se trató con una suspensión de Amberlita-400 (OH⁻) en MeOH. Después de filtrar, el filtrado se evaporó y el producto se aisló por cromatografía

en columna (SiO₂) con CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 10:5:0,4 para rendir 6-amino-*N*-((±)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)hexanamida Compuesto 238 (40 mg, rendimiento 64%) como un sólido blanco.



Compuesto 238

PM: 448,6; Rendimiento: 64%; Sólido Blanco; Pf (°C): 134,4

5 R_f: 0,30 (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 10:5:0,4).

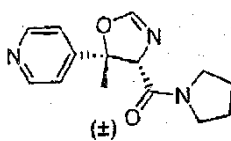
¹H RMN (CDCl₃, δ): 1,12-1,30 (m, 2H, CH₂), 1,30-1,50 (m, 2H, CH₂), 1,50-1,65 (m, 2H, CH₂), 1,65-1,95 (m, 4H, CH₂), 2,10-2,30 (m, 2H, CH₂), 2,55-2,70 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz, MH₂), 3,10-3,20 (m, 2H, CH₂), 3,28-3,50 (m, 2H, CH₂), 3,60-3,70 (m, 1H, CH), 4,95 (dd, 1H, *J* = 5,1 Hz, *J* = 8,4 Hz, O-CH), 5,02 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, OH), 7,11 Hz (d, *J* = 8,48 Hz, 1H, ArH), 7,35 (dd, 2H, *J* = 4,4 Hz, *J* = 1,5 Hz, ArH), 8,55 (dd, *J* = 1,5 Hz, *J* = 4,6 Hz, 2H, ArH).

10 ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 24,0, 25,1, 25,8, 25,9, 32,5, 35,8, 41,7, 46,0, 46,9, 55,6, 72,6, 121,3 (2×C), 149,2, 149,5 (2×C), 168,9, 173,7.

Preparación de dihidrocloruro de (±)-*eritro*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)butan-1-ona Compuesto 239.

(±)-*cis*-(5-Metil-5-piridin-4-il-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-pirrolidin-1-il-metanona EBE 06180.

15 A una disolución agitada de KOH (223 mg, 39,7 mmoles) en MeOH se añadió 4-acetilpiridina (478 mg, 39,7 mmoles) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (500 mg, 3,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0°C y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) con 20% [v/v] MeOH en EtOAc para proporcionar *cis*- y *trans*-(±)-(5-metil-5-piridin-4-il-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-pirrolidin-1-il-metanona. La mezcla se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (SiO₂) usando un gradiente de 2% a 5% [v/v] MeOH [v/v] en CH₂Cl₂ para obtener la *cis*-(±)-(5-metil-5-piridin-4-il-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-pirrolidin-1-il-metanona pura EBE 06180 (122 mg, rendimiento 51%) como un sólido blanco.



EBE 06180

25 PM: 259,3; Rendimiento: 51%; Sólido Blanco; Pf (°C); 140,9

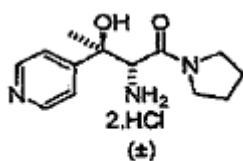
R_f: 0,30 (EtOAc:MeOH = 80:20).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,45-1,75 (m, 4H, 2xCH₂), 1,81 (s, 3H, CH₃), 2,75-2,90 (m, 1H, N-CH₂), 3,10-3,22 (m, 1H, N-CH₂), 3,30-3,40 (t, 2H, *J* = 6,7 Hz, N-CH₂), 4,83 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz, NCH), 7,22 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz, N=CH), 7,27 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, Ar), 8,57 (d, 2H, *J* = 6,1 Hz, ArH).

30 ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 23,6, 26,0, 27,9, 46,0, 46,5, 77,8, 87,2, 120,2, 148,9, 149,6 (2xC), 155,6 (2xC), 165,4.

Dihidrocloruro de (±)-*eritro*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)butan-1-ona Compuesto 239.

35 A una disolución de *cis*-(±)-(5-metil-5-piridin-4-il-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-pirrolidin-1-il-metanona EBE 06180 (50 mg, 0,19 mmoles) en MeOH (1 mL) se añadió una disolución de 1 N HCl (1 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h. Todos los volátiles se evaporaron para proporcionar dihidrocloruro de (±)-*eritro*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)butan-1-ona Compuesto 239 (54 mg, rendimiento 87%) como un sólido blanco.



Compuesto 239

PM: 322,23; Rendimiento: 87%; Sólido Blanco; Pf (°C): 140,9

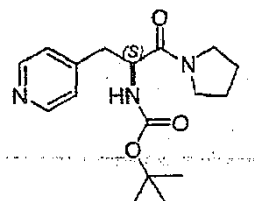
R_f: 0,1 (EtOAc:MeOH = 80:20, base libre).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,85-2,05 (m, 7H, CH₃ + 2×CH₂), 3,35-3,65 (m, 4H, 2×N-CH₂), 4,61 (s, 1H, O-CH), 8,23 (d, 2H, J = 4,5 Hz, ArH), 8,89 (d, 2H, J = 4,3 Hz, ArH).

Preparación de dihidrocloruro de (S)-2-amino-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 240 (compuesto de referencia).

(S)-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo EBE 06190.

A una disolución de *N*-Boc-(2*S*)-3-(piridin-4-il)alanina (500 mg, 1,9 mmoles) en THF (12 mL) se añadió *N*-metilmorfolina (200 μL, 1,9 mmoles) y la disolución se agitó durante 5 min, se enfrió a -15°C y se trató gota a gota con cloroformato de isobutilo (249 μL, 1,9 mmoles). La mezcla se agitó durante 10 min y se añadió pirrolidina (1,08 g, 15,2 mmoles) y se dejó calentar hasta 25°C con agitación durante 3 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y NaH₂PO₄ pH = 7,2. La capa acuosa se desechó y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) con un gradiente de 0% a 10% [v/v] MeOH en EtOAc para proporcionar (S)-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo EBE 06190 (167 mg, rendimiento 28%) como un sólido blanco.



EBE 06190

PM: 319,4; Rendimiento: 28%; Sólido Blanco; Pf (°C): 130,0

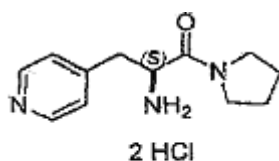
R_f: 0,30 (EtOAc:MeOH = 90:10).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,65-1,90 (m, 4H, CH₂), 2,80-2,95 (m, 1H, CH), 2,95-3,05 (m, 2H, CH₂), 3,30-3,45 (m, 1H, NCH), 3,45-3,55 (m, 2H, N-CH₂), 4,60-4,75 (m, 1H, N-CH), 5,42 (d, 1H, J = 8,8 Hz, NH), 7,16 (dd, 2H, J = 4,5 Hz, J = 1,5 Hz, ArH), 8,51 (dd, 2H, J = 1,5 Hz, J = 4,5 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,1; 25,8, 28,3 (3×C), 39,1, 45,8, 46,5, 52,6, 79,9, 124,8 (2×C), 145,7, 149,8 (2×C), 155,0, 169,2.

Dihidrocloruro de (S)-2-amino-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 240.

A una disolución de (S)-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo EBE 06190 (100 mg, 0,313 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 mL) a 4°C se añadió TFA (479 μL, 6,26 mmoles) y MeOH (0,3 mL) y la reacción se agitó durante 2 h. Todos los volátiles se evaporaron para proporcionar un producto que se trató con una suspensión de amberlita-400 (forma OH⁻, 5 g) en MeOH. La suspensión se filtró y se lavó con MeOH (5 × 5 mL). Las fracciones combinadas de metanol se evaporaron bajo presión reducida y el producto deseado se aisló por cromatografía en columna (SiO₂) con un gradiente de 0% a 30% [v/v] MeOH en EtOAc para proporcionar (S)-2-amino-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona. El producto se disolvió en MeOH, se enfrió a 5°C y se añadió gota a gota una disolución de HCl (0,1 N) (9 mL). Todos los volátiles se evaporaron para proporcionar dihidrocloruro de (S)-2-amino-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 240 (91 mg, rendimiento 99%) como un sólido blanco.

**Compuesto 240**

PM: 292,21; Rendimiento: 99%; Sólido Blanco; Pf (°C): 195,9

Rf: 0,10 (EtOAc:MeOH = 90:10, base libre).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,80-2,05 (m, 4H, CH₂), 3,30-3,40 (m, 5H, N-CH₂ + N-CH), 3,60-3,75 (m, 1H, CH), 4,72 (t, 1H, J = 7,3 Hz, CH), 8,08 (d, 2H, J = 5,4 Hz, ArH), 8,87 (d, 2H, J = 5,3 Hz, ArH).

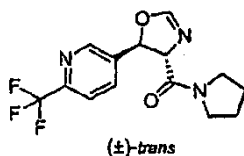
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 25,0, 26,9, 37,2, 47,6, 48,0, 57,2, 130,0 (2×C), 143,1 (2×C), 157,3, 166,6.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 220,1 ([MH]⁺, 10), 203,1 (50).

Preparación de dihidrocloruro de (±)-*treo*-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 241.

10 **(±)-*trans*-(5-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona EBE 06196.**

A una disolución de KOH (184 mg, 3,28 mmoles) en MeOH (10 mL) a 4°C se añadió 6-(trifluorometil)piridina-3-carbaldehído (575 mg, 3,28 mmoles) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (500 mg, 3,28 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 h a 4°C y se dejó calentar hasta 25°C. Todos los volátiles se evaporaron y el producto resultante se repartió entre disolución salina concentrada y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró para proporcionar después de evaporación del disolvente (±)-*trans*-(5-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona EBE 06196 (801 mg, rendimiento 78%) como un sólido marrón claro.

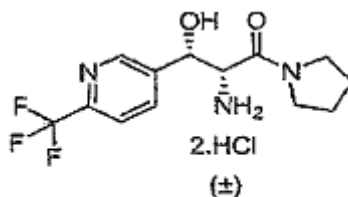
**EBE 06196**

PM: 310,13; Rendimiento: 78%; Sólido marrón claro.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,75-2,10 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40-3,60 (m, 3H, 2×N-CH₂), 3,90-4,00 (m, 1H, N-CH), 4,57 (dd, 1H, 8,0 Hz, J = 2,2 Hz, N-CH), 6,31 (d, 1H, J = 8,0 Hz, O-CH), 7,06 (d, 1H, J = 2,2 Hz, N=CH), 7,71 (d, 1H, J = 8,1 Hz, ArH), 7,84 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, J = 8,1 Hz, ArH), 8,70 (d, 1H, J = 1,5 Hz, ArH).

Dihidrocloruro de (±)-*treo*-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 241.

25 A una disolución de (±)-*trans*-(5-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona EBE 06196 (400 mg, 1,28 mmoles) en MeOH (2 mL) se añadió HCl (37%) (10 mL) y la mezcla se calentó a 60°C durante 2 h con agitación continua. Después de evaporación, el sólido blanco resultante se trató con una suspensión de amberlita-400 (forma OH⁻) en MeOH. La suspensión se filtró y se lavó con MeOH (5 × 5 mL). La fracción combinada de metanol se evaporó bajo presión reducida y el producto deseado se aisló por cromatografía en columna (SiO₂) con un gradiente de 0% a 8% [v/v] MeOH en EtOAc para obtener (±)-*treo*-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (287 mg). A una disolución de (±)-*treo*-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (209 mg, 0,69 mmoles) en MeOH (2 mL) a 4°C y se trató con HCl 37% (10 mL). Todos los volátiles se evaporaron para proporcionar dihidrocloruro de (±)-*treo*-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 241 como un sólido blanco (269 mg, rendimiento 74%).

**Compuesto 241**

PM: 376,2; Rendimiento: 74%; Sólido Blanco; Pf (°C): 190,0.

R_f: 0,3 (EtOAc:MeOH = 92:8, base libre).

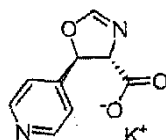
¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,40-1,70 (m, 2H, CH₂), 1,70-1,90 (m, 2H, CH₂), 2,35-2,50 (m, 1H, N-CH), 3,15-3,35 (m, 1H, N-CH₂), 3,35-3,45 (m, 2H, N-CH₂), 4,32 (d, 1 H, J = 8,3 Hz, N-CH), 5,11 (d, 1H, J = 8,2 Hz, O-CH), 7,88 (d, 1H, J = 8,3 Hz, ArH), 8,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz, ArH), 8,73 (s, 1H, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,8, 26,6, 47,4, 47,9, 58,7, 71,3, 121,7, 122,9 (d, 1C, J = 273,2 Hz, CF₃), 137,9, 140,3, 149,0, 149,7, 165,8.

10 **Preparación de dihidrocloruro de (±)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-1-(tiazolidin-3-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuesto 242.**

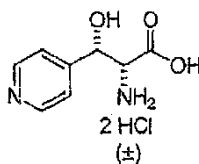
Dihidrocloruro de ácido (±)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propanoico EBE 10038B.

15 A una disolución agitada de KOH (2,57 g, 35,4 mmoles) en MeOH (35 mL) a 0°C se añadió 4-piridinacarboxaldehído (3,80 g, 35,4 mmoles) e isociano acetato de *tert*-butilo (5 g, 35,4 mmoles). La disolución se agitó durante 3 h a 0°C y se concentró para obtener el intermedio *trans*-4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxilato como un sólido amarillo claro EBE 10038A.

**EBE 10038A**

¹H RMN (CD₃OD, δ): 4,29 (dd, 1H, J = 1,7 Hz, J = 7,6 Hz, N-CH), 5,67 (d, 1H, J = 7,6 Hz, O-CH), 7,29 (d, 1H, J = 1,9 Hz, N=CH), 7,46 (d, 2H, J = 4,7 Hz, ArH), 8,55 (dd, 2H, J = 1,7 Hz, J = 4,4 Hz, ArH).

20 El sólido EBE 10038A se disolvió en MeOH (100 mL), se agitó 5 min a 0°C y se trató con HCl (12 N) (10,5 mL). La reacción se calentó a 60°C durante 2 h, se enfrió hasta 4°C para formar un precipitado que se filtró. El filtrado se evaporó y se secó para obtener dihidrocloruro del ácido (±)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propanoico EBE 10038B con 20% del isómero (±)-*eritro* (9 g, rendimiento crudo 99%) como un sólido beige claro.

**EBE 10038B**

PM: 255,10; Rendimiento: 99%; Sólido Beige Claro.

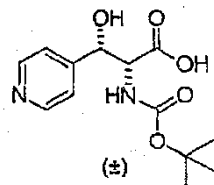
25 ¹H-RMN (CD₃OD, δ) 3,94 (d, 1H, J = 3,9 Hz, N-CH), 4,61 (t, 1H, J = 3,0 Hz, O-CH), 8,31 (d, 2H, ArH), 8,95 (m, 2H, ArH). Sólo se muestra la fórmula y la descripción de ¹H-RMN del isómero *trans* principal.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 183,1 ([MH]⁺, 5).

Ácido (±)-*trans*-N-Boc-2-amino-3-(piridin-4-il)-3-hidroxi-propiónico EBE 10040.

30 Una disolución de di-*tert*-butildicarbonato (9,28 g, 42,5 mmoles) en dioxano (40 mL) se añadió a una disolución enfriada en hielo pre-mezclada de dihidrocloruro del ácido (±)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propanoico EBE

10038B (9,01 g, 35,4 mmoles) en una disolución de 1 N NaOH (145 mL). La mezcla bifásica se agitó a 5°C durante 30 min y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3,5 h, se concentró, se enfrió en un baño de hielo, se acidificó hasta pH 4-5 y se extrajo con *n*-butanol. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron para proporcionar ácido (\pm)-*treo*-*N*-Boc-2-amino-3-(piridin-4-il)-3-hidroxi-propiónico EBE 10040 (3,34g, rendimiento 33%) como un sólido amarillo claro.



EBE 10040

PM: 282,2; Rendimiento: 33%; Sólido Amarillo Claro.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,24 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4,32 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz, N-CH), 5,13 (s, 1H, O-CH), 6,35 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz, NH), 7,37 (d, 2H, *J* = 3,8 Hz, ArH), 8,48 (d, 2H, *J* = 3,6 Hz), 2 OH no observado.

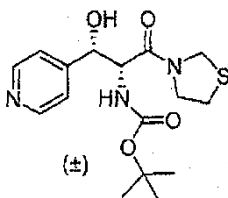
¹³C-RMN (DMSO-d₆, δ): 27,9 (3xC), 59,0, 71,3, 78,2, 121,4, 122,8, 148,9, 150,3, 151,0, 155,2, 171,6.

MS-ESI *m/z* (% Int. rel.): 283,2 ([MH]⁺, 10).

HPLC: Método A, detección a 254 nm, EBE 10040 RT = 3,17 min, área del pico 95,9%.

(\pm)-*treo*-1-Hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(tiazolidin-3-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo EBE 10042.

A una disolución de ácido (\pm)-*treo*-*N*-Boc-2-amino-3-(piridin-4-il)-3-hidroxi-propiónico EBE 10040 (500 mg, 1,77 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 mL) a 0°C se añadió trietilamina (253 μ L, 3,54 mmoles), hidroxibenzotriazol (239 mg, 1,77 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbo-diimida (EDCI) (340 mg, 1,77 mmoles) y tiazolidina (140 μ L, 1,77 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C, se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 16 h y se diluyó en CH₂Cl₂ (90 mL). La mezcla se lavó con disolución salina concentrada (3 \times 10 mL), 1 N NaOH (3 \times 10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró para proporcionar un aceite crudo que se purificó usando cromatografía en columna (SiO₂) con un gradiente de 3% a 4% MeOH en CH₂Cl₂. Después de evaporación, se obtuvo (\pm)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(tiazolidin-3-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo EBE 10042 (200 mg, rendimiento 32%) como un aceite amarillo.



EBE 10042

PM: 353,4; Rendimiento: 32%; Aceite Amarillo.

R_f: 0,2 (CH₂Cl₂:MeOH= 97:3).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,29 (s, 9H, (CH₃)₃), 2,90-3,05 (m, 2H, S-CH₂), 3,60-3,95 (m, 2H, N-CH₂), 4,40-4,72 (m, 3H, N-CH + S-CH₂-N), 5,10-5,15 (m, 1H, OCH), 5,68 (m, 1H, NH), 7,34 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, ArH), 8,53 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, ArH), OH no observado.

¹³C-RMN (CDCl₃, δ), rotámero menor en paréntesis: 28,1 (29,2) [3xC], 31,1, (48,5) 48,7, 49,0 (49,1), (56,4) 56,7, 72,3, 80,5, 121,4 [2xC], 148,7, 149,4 [2xC], 155,5, (169,0) 169,2.

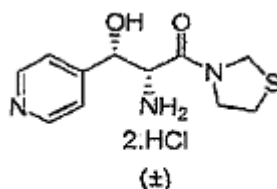
MS-ESI *m/z* (% Int. rel.): 354,2 ([MH]⁺, 20).

HPLC: Método A, detección a 254 nm, EBE 10042 RT = 3,87 min, área del pico 98,1%.

Dihidrocloreuro de (\pm)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-(tiazolidin-3-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuesto 242.

A una disolución de (\pm)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(tiazolidin-3-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo EBE 10042 (150 mg, 424 mg) en MeOH (10 mL) a 4°C se añadió una disolución de 1 N HCl en MeOH (12 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Todos los volátiles se evaporaron para

proporcionar un residuo aceitoso que se disolvió en MeOH y se trató con EtOAc para formar un precipitado. Los volátiles se evaporaron para proporcionar dihidrocloruro de (\pm)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-(tiazolidin-3-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuesto 242 (135 mg, rendimiento 98%) como un sólido amarillo claro.



Compuesto 242

5 PM: 326,24; Rendimiento: 98%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 210,6

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 2,90-3,15 (m, 2H, S- CH_2), 3,55-3,90 (m, 1H, N-CH), 4,00-4,15 (m, 1H, N-CH), 4,18-4,53 (m, 1H, N-CH), 4,62-4,78 (m, 2H, N- CH_2 -S), 5,38-5,49 (m, 1H, O-CH), 8,25 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz, 2H, ArH), 8,94 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz, ArH).

10 $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ), rotámero menor entre paréntesis: (29,9) 31,8, 34,8, (51,1) 52,1, (57,8) 58,2, 71,0 (71,3), 126,8 [2x], 143,2 [2x], 161,4, (164,8) 165,2.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 254,2 ($[\text{MH}]^+$, 15).

Preparación de dihidrocloruro de (\pm)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-(indolin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuesto 243.

15 A una disolución de *trans*-4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxilato de potasio EBE 10038A (500 mg, 2,60 mmoles) en CH_2Cl_2 (13 mL) se añadieron HOBt (352 mg, 2,60 mmoles), EDCI (499 mg, 2,60 mmoles) e indolina (292 mL, 2,60 mmoles). La mezcla de reacción se agitó 2 h a 0°C, se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó en CH_2Cl_2 (100 mL), se lavó con disolución salina concentrada (3x25 mL), NaOH 1N (3x25 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró para proporcionar después de evaporar *trans*-(4,5-dihidro--5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(1*H*-indol-1-il)metanona SLA 09182 (533 mg, rendimiento 70%) como un aceite marrón claro. A una disolución de SLA 09182 (533 mg, 2,6 mmoles) en MeOH (12 mL) se añadió una disolución de HCl 37% (880 μL). La reacción se agitó durante 3 h a 50°C y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante se disolvió en MeOH y se trató con amberlita (forma OH), se filtró para proporcionar después de evaporar un residuo que se purificó usando cromatografía en gel de sílice con un gradiente de MeOH 0% - 10% en CH_2Cl_2 para rendir (\pm)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-(indolin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona. La sal hidrocloreuro se formó por tratamiento con una disolución de 1M HCl en MeOH (3,2 mL) para proporcionar después de evaporar dihidrocloruro de (\pm)-*treo*-2-amino-3-hidroxi-1-(indolin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuesto 243 (149 mg, rendimiento 16%) como un sólido blanco.



Compuesto 243

PM: 356,25; Rendimiento: 16%; Sólido Blanco; Pf (°C): 202,5

30 R_f: 0,30 (CH_2Cl_2 : MeOH = 90:10, base libre)

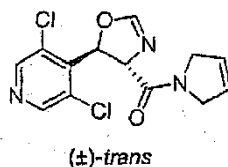
$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 3,65-3,80 (m, 1H, N- CH_2), 4,15-4,28 (m, 1H, CH_2), 3,65-3,80 (m, 1H, CH_2), 4,15-4,30 (m, 1H, N- CH_2), 4,64 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, N-CH), 5,45 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, O-CH), 6,70 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz, ArH), 7,12 (dd, 2H, $J = 7,7$ Hz, ArH), 8,07 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, ArH), 8,15 (d, 2H, $J = 6,2$ Hz, ArH), 8,79 (d, 2H, $J = 6,2$ Hz, ArH).

35 $^{13}\text{C-RMN}$ (CD_3OD , δ): 28,9, 30,8, 58,4, 71,1, 118,5, 126,1, 126,4, 126,5 (2x), 128,4, 133,6, 142,9, 143,6 (2x), 161,0, 164,7.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 284,2 ($[\text{MH}]^+$, 10).

Preparación de dihidrocloruro de (\pm)-*treo*-2-amino-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-3-hidroxi-1-(2*H*-pirrol-1(5*H*)-il)propan-1-ona Compuesto 245.***trans*-(5-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(2*H*-pirrol-1(5*H*)-il)metanona SLA 09022.**

- 5 A una disolución agitada y enfriada (0°C) de KOH (0,315 g, 5,62 mmoles) en metanol (70 mL) se añadió una mezcla de 3,5-dicloropiridina-4-carbaldehído (0,989 mg, 5,62 mmoles) y 2-isociano-1-(2*H*-pirrol-1(5*H*)-il)etanona SLA 07178 (0,696 g, 5,11 mmoles). La disolución se agitó 2 h con enfriamiento continuado y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se combinó con extractos adicionales de EtOAc (3x50 mL), se lavó con disolución salina concentrada (70 mL) y se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para obtener un
- 10 producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (florisil, EtOAc:ciclohexano = 84:20) para obtener después de evaporar *trans*-(5-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(2*H*-pirrol-1(5*H*)-il)metanona SLA 09022 (1,267 g, rendimiento 80%) como un sólido amarillo claro.



SLA 09022

PM: 312,15; Rendimiento: 80%; Sólido Amarillo Claro.

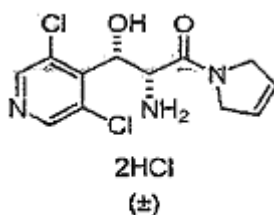
R_f: 0,15 (EtOAc: ciclohexano = 80:20).

- 15 ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 4,30-4,32 (m, 3H, 1,5xCH₂), 4,77-4,83 (m, 1H, 0,5xCH₂), 4,86 (dd, 1H, *J* = 2,2 Hz, *J* = 8,8 Hz, CH-N), 5,84-5,88 (m, 2H, CH=CH), 6,86 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, CH-O), 6,96 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, O-CH=N), 8,52 (s, 2H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 52,1, 52,6, 59,2, 75,1, 123,9, 124,4, 131,5, 139,5, 147,6, 148,3, 151,0, 153,9, 164,3.

- 20 **Dihidrocloruro de (\pm)-*treo*-2-amino-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-3-hidroxi-1-(2*H*-pirrol-1(5*H*)-il)propan-1-ona Compuesto 245.**

- A una disolución agitada de *trans*-(5-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4,5-dihidrooxazol-4-il)(2*H*-pirrol-1(5*H*)-il)metanona SLA 09022 (1,26 g, 4,04 mmoles) en metanol (20 mL) se añadió HCl 37% (1,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a RT, se concentró y el aceite amarillo resultante se coevaporó dos veces con EtOAc y se trituró con EtOAc para obtener después de filtración y secado en vacío dihidrocloruro de (\pm)-*treo*-2-amino-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-3-hidroxi-1-(2*H*-pirrol-1(5*H*)-il)propan-1-ona (1,13 g, rendimiento 75%) como un sólido amarillo claro.
- 25



Compuesto 245

PM: 375,16; Rendimiento: 75%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 176,5

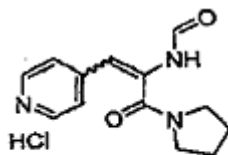
R_f: 0,15 (CH₂Cl₂: MeOH = 90:10, base libre).

- 30 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 3,30-3,32 (m, 1H, 0,5xCH₂), 3,90-3,97 (m, 1H, 0,5xCH₂), 4,25-4,37 (m, 2H, CH₂), 4,76 (d, 1H, *J* = 10,3 Hz, N-CH), 5,60-5,65 (m, 1H, =CH), 5,70 (d, 1H, *J* = 10,3 Hz, O-CH) 5,78-5,82 (m, 1H, =CH), 8,57 (s, 2H, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 56,6, 56,7, 57,3, 72,4, 128,0, 128,9, 136,3 (2C), 145,8, 152,5 (2C), 168,1.**Preparación de hidrocloreuro de *N*-(1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)prop-2-en-2-il) formamida (mezcla de isómeros *cis*:*trans*) Compuesto 246 (referencia).**

- 35 A una disolución agitada de trifetilfosfina (200 mg, 0,76 mmoles) en 5 mL de CH₃CN se añadieron a 20°C dietilazodicarbonato (120 μ l 0,76 mmoles), Et₃N (55 μ l, 0,38 mmoles) e hidrocloreuro de *N*-((\pm)-*treo*-1-hidroxi-3-oxo-1-

- 5 (piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilformamida Compuesto 216 (115 mg, 0,38 mmoles). La mezcla se agitó 2 h a 70°C y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:MeOH = 9:1) para proporcionar *N*-(1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)prop-2-en-2-il)formamida TTA 08074A (80 mg, rendimiento 43%). El tratamiento con HCl en EtOAc con HCl 0,4 N en éter dietílico (1 mL, 0,4 mmoles) proporcionó después de evaporar y secar hidrocloreto de *N*-(1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)prop-2-en-2-il)formamida (mezcla de isómeros *trans:cis*) Compuesto 246 (60 mg, rendimiento 28%) como un producto pastoso amarillo claro.

mezcla *cis:trans***Compuesto 246**

PM: 281,74; Rendimiento: 28%; Producto Pastoso Amarillo Claro.

R_f: 0,24 (EtOAc:MeOH = 9:1).

- 10 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,80-2,05 (bs, 4H, 2xCH₂), 3,25-3,45 (bs, 2H, CH₂-N), 3,55-3,70 (bs, 2H, CH₂-N), 6,87 (s, 1H, CH), 7,82 (d, 2H, *J* = 5,0 Hz, ArH), 8,31 (s, 1H, HC=O), 8,65 (d, 2H, *J* = 5,0 Hz, ArH).

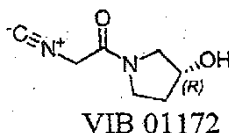
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 25,1, 26,5, 47,1, 48,9, 109,0, 125,6 (2xC), 127,7, 142,2 (2xC), 142,6, 154,9, 161,6.MS-ESI m/z (% Int. rel.): 246,1 ([MH]⁺, 5), 175,1 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 246 RT = 1,90 min, área del pico 95,0%.

- 15 **Preparación de dihidrocloruros de (2*S*,3*R*)- y (2*R*,3*S*)-2-amino-1-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuesto 247.**

1-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona VIB 01172.

- 20 A isocianoacetato de metilo (96% grado técnico, 1,7 g, 17,21 mmoles) agitado y enfriado (0°C) se añadieron lentamente (*R*)-(+)-3-pirrolidinol (1,5 g, 17,21 mmoles) y MeOH (5 mL). La mezcla se agitó durante 3 h a RT y se concentró. Se añadió disolución salina concentrada (30 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc. (3x50 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para obtener 1-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona cruda VIB 01172 (1,3 g, rendimiento 49%) como un sólido amarillo.



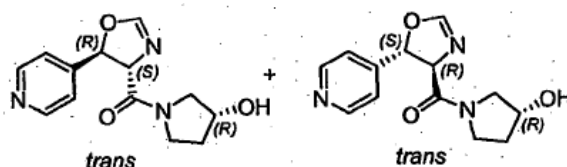
VIB 01172

PM: 154,17; Rendimiento: 49%; Sólido Amarillo; P_f (°C) = 55,9

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,95-2,20 (m, 2H, CH₂), 2,60-2,82 (m, 1H, OH), 3,30-3,68 (m, 4H, 2xCH₂), 4,20-4,36 (m, 2H, CH₂), 4,49-4,65 (m, 1H, CH-O).

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 155,1 ([MH]⁺, 90).***trans*-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)((4*S*,5*R*) y (4*R*,5*S*))-4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas VIB 01174,**

- 30 A una disolución agitada y enfriada (0°C) de KOH (0,40 g, 7,13 mmoles) en MeOH (8 mL) se añadieron sucesivamente piridina-4-carbaldehído (0,84 g, 7,84 mmoles) y 1-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona VIB 01172 (1,10 g, 7,13 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C hasta RT durante 24 h. Después de evaporar el MeOH, la mezcla se repartió entre EtOAc (50 mL) y H₂O (10 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x50 mL). Las fracciones de EtOAc se combinaron, se lavaron dos veces con disolución salina concentrada (2x10 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Después de evaporar y secar se obtuvieron *trans*-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)((4*S*,5*R*)- y (4*R*,5*S*))-4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas VIB 01174 (490 mg, mezcla diastereoisomérica en una proporción de 1:1, rendimiento 26%) como un sólido amarillo claro crudo.
- 35



VIB 01174

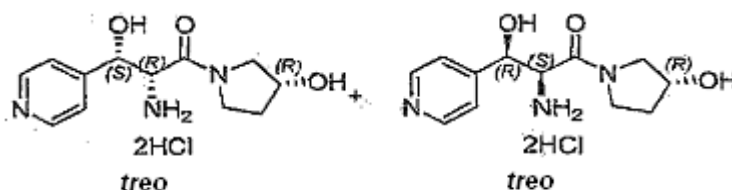
PM: 261,28; Rendimiento: 26%; Sólido Amarillo Claro.

^1H RMN (CDCl_3 , δ): 1,88-2,22 (m, 2H, CH_2), 3,50-3,80 (m, 3H, $1,5\times\text{CH}_2$), 3,95-4,20 (m, 1H, $0,5\times\text{CH}_2$), 4,40-4,65 (m, 2H, CH-N y CH-O), 4,74 (s, 1H, OH), 6,18-6,22 (m, 1H, CH-O), 7,00-7,12 (m, 1H, HC=N), 7,20-7,30 (m, 2H, ArH), 8,52-8,68 (m 2H, ArH).

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 262,2 ($[\text{MH}]^+$, 45), 235,2 (75), 148 (100).

Dihidrocloruros de (2S,3R)- y (2R,3S)-2-Amino-1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuesto 247.

A una disolución de *trans*-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)((4*S*,5*R*)- y (4*R*,5*S*)-4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas VIB 01174 (0,49 g, 1,87 mmoles) en metanol (6,5 mL) se añadió ácido clorhídrico al 37% (575 μL). Después de calentar (50°C) la mezcla durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se coevaporó dos veces con EtOAc. Después de triturar con EtOAc, filtrar y secar se obtuvieron dihidrocloruros de (2*S*,3*R*)- y (2*R*,3*S*)-2-amino-1-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona (420 mg, mezcla diastereoisomérica en una proporción de 1:1, rendimiento 69%) como un sólido rosa claro.



Compuesto 247

PM: 324,2; Rendimiento: 69%; Sólido Rosa Claro; Pf ($^\circ\text{C}$): 177,0

^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,88-2,22 (m, 2H, CH_2), 2,70-3,80 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4,20-4,65 (m, 2H, CH=O y CH-N), 5,20 5,45 (m, 1H, CH-O), 8,10-4-8,25 (m, 2H, ArH), 8,80-9,00 (m, 2H, ArH), $2\times\text{OH}$ y NH_2 no observado.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 252,2 ($[\text{MH}]^+$, 37), 235,1 (63), 148,0 (100).

Preparación de dihidrocloruro de (-)-treo-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuesto 248 y dihidrocloruro de (+)-treo-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuesto 249.

Extracción de la base libre:

Se disolvieron los dihidrocloruros de (2*S*,3*R*)- y (2*R*,3*S*)-2-amino-1-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compuesto 214 (300 mg, 0,92 mmoles) en 10 mL de una disolución de Na_2CO_3 (10%) y la mezcla acuosa se saturó con NaCl. La fase acuosa se extrajo con 5×15 mL de una mezcla CH_2Cl_2 :2-PrOH (9:1). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para rendir 163 mg (70%) de la base libre correspondiente del Compuesto 214.

Separación quiral analítica:

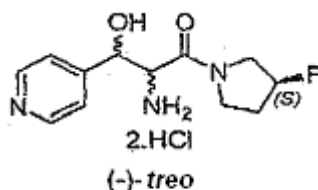
Se inyectaron 20 μL de una disolución de 1 mg/mL del Compuesto 214 en Chiralpak AD: velocidad de flujo = 1 mL/min, temperatura = 25°C , fase móvil hexano:etanol = 7:3, detección en UV 220 nm y en polarímetro, primer diastereoisómero eluido Compuesto 248 Rt1(-) = 20,94 min, segundo diastereoisómero eluido Rt2(+) = 24,77 min, $k_1(-) = 5,93$, $k_2(+) = 7,20$, $\alpha = 1,21$ y resolución $R_s = 1,21$. La integración de UV proporciona 42% para el primer diastereoisómero compuesto 248 y 58% para el segundo diastereoisómero Compuesto 249 (la respuesta UV es diferente para los dos diastereoisómeros).

Separación quiral semi-preparativa:

Se disolvieron 170 mg de la base libre del Compuesto 214 en 6 mL de etanol, y 30 μL de esta disolución se

- 5 inyectaron cada 9 min en Chiralpak AD-H, velocidad de flujo = 2 mL/min, fase móvil hexano:etanol = 7:3, detección en UV 220 nm. Se hicieron 195 inyecciones sucesivas. Las dos fracciones principales se identificaron en UV y se recogieron en dos matraces diferentes. El disolvente se eliminó *in vacuo* a 30°C. El sólido resultante se disolvió en 50 mL de CH₂Cl₂ y se filtró en una membrana de 0,45 µm millipore. Después de evaporar el CH₂Cl₂, el sólido se disolvió en 50 mL de metanol y se filtró. Para la base libre del primer diastereoisómero, se necesitó una serie de inyecciones para eliminar dos impurezas UV visible recogidas en el mismo matraz: en las mismas condiciones cromatográficas, se hicieron 30 inyecciones de 100 µL de una disolución de 25 mg/mL cada 20 min. Las sales Compuesto 248 y Compuesto 249 se regeneraron según el mismo procedimiento indicado para el Compuesto 203 y Compuesto 204,
- 10 Las sales regeneradas Compuesto 248 y Compuesto 249 se inyectaron en condiciones analíticas, se determinó que los excesos diastereoisoméricos para el Compuesto 248 y Compuesto 249 eran mayores del 96%.

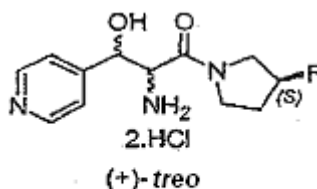
Dihidrocloruro de (-)-*treo*-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona
Compuesto 248.



Compuesto 248

- 15 PM: 326,19; 70 mg obtenidos; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): demasiado higroscópico.
Exceso diastereoisomérico > 96% medido por HPLC a 220 nm (Chiralpak AD).
 $\alpha_D^{25} = -2,0$ (metanol, c = 1).
¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,85-2,38 (m, 2H, CH₂), 2,72-4,05 (m, 4H, 2xCH₂), 4,49-4,62 (m, 1H, CH-N), 5,10-5,48 (m, 2H, CH-O y CH-F), 8,11-8,25 (m, 2H, ArH), 8,82-8,98 (m, 2H, ArH).

20 **Dihidrocloruro de (+)-*treo*-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona**
Compuesto 249.



Compuesto 249

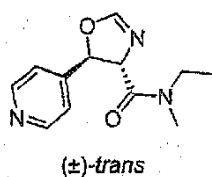
- PM: 326,19; 85 mg obtenidos; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): demasiado higroscópico.
Exceso diastereoisomérico > 96% medido por HPLC a 220 nm (Chiralpak AD).
25 $\alpha_D^{25} = + 31,7$ (metanol, c = 1).
¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,82-2,38 (m, 2H, CH₂), 2,90-4,00 (m, 4H, 2xCH₂), 4,35-4,60 (m, 1H, CH-N), 5,00-5,48 (m, 2H, CH-O y CH-F), 8,11-8,25 (m, 2H, ArH), 8,82-9,00 (m, 2H, ArH).

Preparación de dihidrocloruro de (±)-*treo*-2-amino-N-etil-3-hidroxi-N-metil-3-piridin-4-il-propanamida
Compuesto 250.

30 ***trans*-N-etil-4,5-dihidro-N-metil-5-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida SLA 09190 (sólo referencia).**

- A una disolución de *trans*-4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxilato de potasio EBE 10038A (501 mg, 2,60 mmoles) en CH₂Cl₂ (12 mL) se añadieron HOBT (352 mg, 2,60 mmoles), EDCI (500 mg, 2,60 mmoles) y *N*-metiletanamina (223 mL, 2,60 mmoles). La mezcla de reacción se agitó 2 h a 0°C, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó en CH₂Cl₂ (100 mL), se lavó con disolución salina concentrada (2x25 mL), 1 N NaOH (2x25 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró para proporcionar

después de evaporar *trans*-*N*-etil-4,5-dihidro-*N*-metil-5-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida SLA 09190 (144 mg, rendimiento 24%) como un aceite marrón claro.



SLA 09190

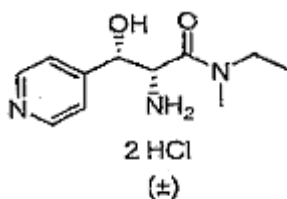
PM: 233,27; Rendimiento: 24%; Aceite Marrón Claro.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 1,15-1,30 (m, 3H, CH_3), 3,22 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 3,40-3,80 (m, 2H, N-CH_2), 4,59 (dd, 1H, $J = 2,2$ Hz, $J = 7,8$ Hz, N-CH), 6,24 (d, $J = 7,7$ Hz, OCH), 7,02 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz, N=CH), 7,23 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz, ArH), 8,61 (d, 2H, $J = 4,6$ Hz, ArH).

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 234,2 ($[\text{MH}]^+$, 30).

- 10 **Dihidrocloruro de (±)-*trans*-2-amino-*N*-etil-3-hidroxi-*N*-metil-3-piridin-4-il-propanamida Compuesto 250 (sólo referencia).**

- 15 A una disolución de *N*-etil-4,5-dihidro-*N*-metil-5-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida SLA 09190 (144 mg, 0,6 mmoles) en MeOH (5 mL) se añadió una disolución de HCl al 37% (240 μL). La reacción se agitó durante 3 h a 50°C y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante se disolvió en MeOH y se trató con amberlita (forma OH⁻), se filtró para proporcionar después de evaporar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , con un gradiente de MeOH 10% en CH_2Cl_2) para rendir 2-amino-*N*-etil-3-hidroxi-*N*-metil-3-piridin-4-il-propionamida. La sal hidrocioruro se formó por tratamiento de esta base libre con una disolución de HCl 1 M en MeOH (1 mL) para proporcionar después de evaporar dihidrocloruro de 2-amino-*N*-etil-3-hidroxi-*N*-metil-3-piridin-4-il-propanamida Compuesto 250 como un sólido amarillo claro (80 mg, rendimiento 44%).



Compuesto 250

- 20 PM: 296,19; Rendimiento: 44%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 114,7

R_f: 0,30 (CH_2Cl_2 :MeOH = 90:10, base libre).

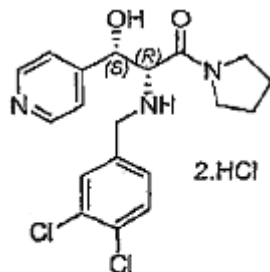
- 25 ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 0,96-1,10 (m, 3H, CH_3), 2,81 (s, 1,8H rotámero principal, 0,6x CH_3), 2,88 (s, 1,2H rotámero menor, 0,4 CH_3), 3,18-3,55 (m, 2H, CH_2), 4,66 (d, 0,4H rotámero menor, $J = 6,6$ Hz, 0,4x N-CH), 4,69 (d, 0,6H rotámero principal, $J = 6,3$ Hz, 0,6x N-CH), 5,24 (d, 0,4H rotámero menor, $J = 6,9$ Hz, 0,4x O-CH), 5,27 (d, 0,6H rotámero principal, $J = 6,3$ Hz, 0,6x O-CH), 8,08 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz, ArH), 8,86 (d, 2H, $J = 5,0$ Hz, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 12,0, (13,6), (33,4), 35,3, 44,5, (45,6), 56,1, (56,2), 71,6, (72,1), 126,2 (2×C), 144,5, 144,6, 159,6, 166,5, () Rotámero menor entre paréntesis.

Preparación de dihidrocloruro de (2*R*,3*S*)-2-(3,4-diclorobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 251.

- 30 A una disolución de dihidrocloruro de (-)-(2*R*,3*S*)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 203 (175 mg, 0,57 mmoles) y Et_3N (175 μL , 1,25 mmoles) en MeOH (5 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con un agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente a RT 3,4-diclorobenzaldehído (112 mg, 0,63 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 20 h. Se añadieron AcOH (65 μL , 1,15 mmoles) y NaBH_3CN (50 mg, 0,74 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 15 h
- 35 más. El MeOH se evaporó y se añadió EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó con una mezcla de carbonato de sodio saturado (5 mL) y disolución salina concentrada (20 mL), después con disolución salina concentrada (10 mL) y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 eluyente EtOAc:MeOH = 95:5) para proporcionar un aceite (-)-(2*R*,3*S*)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (182 mg, rendimiento 81%). Esta base libre (182 mg, 0,46 mmoles) se disolvió en MeOH (2 mL) a

4°C y se añadió una disolución de HCl 0,1 N en isopropanol (10,2 mL, 1,01 mmoles). Después de evaporar a 30°C, se añadió una mezcla de EtOAc:MeOH = 95:5 para rendir, después de evaporar y secar, dihidrocloruro de (2*R*,3*S*)-2-(3,4-diclorobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 251 como un sólido blanco (208 mg, rendimiento 78%).



Compuesto 251

5

PM: 467,22; Rendimiento: 78%; Sólido Blanco; Pf (°C): 195,1

R_f: 0,22 (EtOAc:MeOH = 95:5, base libre).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,55-1,77 (m, 4H, 2xCH₂), 2,46-2,53 (m, 1H, 0,5xN-CH₂), 3,20-3,30 (m, 3H, 1,5xN-CH₂), 4,25 (d, 1H, *J* = 13,3 Hz, 0,5xN-CH₂), 4,38 (d, 1H, *J* = 13,3 Hz, 0,5xN-CH₂), 4,52 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, N-CH), 5,33 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, O-CH), 7,48 (dd, 1H, *J* = 8,3 Hz, *J* = 1,7 Hz, ArH), 7,62 (dd, 1H, *J* = 8,3 Hz, *J* = 1,2 Hz, ArH), 7,74 (s, 1H, ArH), 8,15 (d, 2H, *J* = 5,6 Hz, ArH), 8,91 (d, 2H, *J* = 5,6 Hz, ArH).

10

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,7, 26,6, 47,6, 48,2, 50,4, 64,0, 72,2, 126,8 (2xC), 131,7, 132,2, 132,3, 133,8, 133,9, 135,1, 143,5 (2xC), 160,6,163,8.

MS-ESI *m/z* (% Int. rel.): 394,1/396,1/398,1 ([MH]⁺, 60/45/10), 219,2 (100).

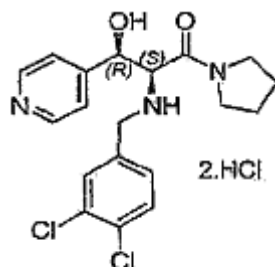
15

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 251 RT = 3,83 min, área del pico 99,5%.

Preparación de dihidrocloruro de (2*S*,3*R*)-2-(3,4-diclorobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 252.

20

Mismo procedimiento experimental que para la preparación del Compuesto 251 empezando a partir de dihidrocloruro de (+)-(2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 204 (175 mg, 0,57 mmoles). Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo (2*S*,3*R*)-2-(3,4-diclorobencilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (187 mg, rendimiento 83%). Esta base libre (187 mg, 0,47 mmoles) se disolvió en MeOH (2 mL) a 4°C y se añadió una disolución de HCl 0,1 N en isopropanol (10,4 mL, 1,04 mmoles). Después de evaporar a 30°C, se añadió una mezcla de EtOAc:MeOH = 95:5 para rendir, después de evaporar y secar, el Compuesto 252 como un sólido blanco (212 mg, rendimiento 80%).



Compuesto 252

25

PM: 467,22; Rendimiento: 80%; Sólido Blanco; Pf (°C): 187,5

R_f: 0,22 (EtOAc:MeOH = 95:5, base libre).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,55-1,77 (m, 4H, 2xCH₂), 2,46-2,53 (m, 1H, 0,5xN-CH₂), 3,20-3,30 (m, 3H, 1,5xN-CH₂), 4,25 (dd, 1H, *J* = 13,3 Hz, 0,5xN-CH₂), 4,40 (d, 1H, *J* = 13,3 Hz, 0,5xN-CH₂), 4,52 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, N-CH), 5,33 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz, O-CH), 7,48 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, ArH), 7,62 (dd, 1H, *J* = 8,3 Hz, *J* = 0,8 Hz, ArH), 7,74 (s, 1H, ArH), 8,15 (d, 2H, *J* = 5,7 Hz, ArH), 8,91 (d, 2H, *J* = 5,7 Hz, ArH).

30

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,7, 26,6, 47,6, 48,2, 50,4, 64,0, 72,3, 126,8 (2xC), 131,7, 132,2, 132,3, 133,8, 133,9,

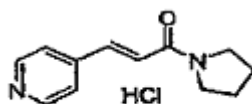
135,1,143,5 (2xC), 160,6, 163,8.

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 394,1/396,1/398,1 ([MH]⁺, 60/45/10), 219,2 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 252 RT = 3,83 min, área del pico 99,5%.

Preparación de hidrocloreto de (E)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona Compuesto 253 (compuesto de referencia)

5 A una disolución de ácido 3-(4-piridinil)acrílico (1,01 g, 6,77 mmoles) en CHCl₃ (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con un agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 1-hidroxibenzotriazol (1,11 g, 8,21 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 10 min. Se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,56 g, 8,15 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 4°C durante 10 min.
10 Se añadió pirrolidina (1,11 mL, 18,3 mmoles) lentamente y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a +4°C hasta RT. Se añadió diclorometano (200 mL) y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada (100 mL), una disolución de NaOH 0,5 N (100 mL) y disolución salina concentrada (50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó para obtener (E)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (1,30 g, rendimiento 94%). Esta base libre (1,3 g, 6,40 mmoles) se disolvió en MeOH (10 mL) a 4°C y se añadió una disolución de HCl
15 0,1 N en isopropanol (79 mL, 7,9 mmoles). Después de evaporar a 30°C y secar, se obtuvo hidrocloreto de (E)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona Compuesto 253 como un sólido beige (1,40 g, rendimiento 87%).



Compuesto 253

PM: 238,71; Rendimiento: 87%; Sólido Beige; Pf (°C): 229,4

R_f: 0,35 (EtOAc : MeOH = 95:5, base libre).

20 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,92-2,10 (m, 4H, 2xCH₂), 3,56 (t, 2H, J = 6,7 Hz, N-CH₂), 3,80 (t, 2H, J = 6,7 Hz, N-CH₂), 7,59 (d, 1H, J = 15,6 Hz, CH=C), 7,68 (d, 1H, J = 15,6 Hz, CH=C), 8,35 (d, 2H, J = 5,7 Hz, ArH) 8,86 (d, 2H, J = 5,6 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 25,2, 27,0, 47,6, 48,2, 126,7 (2xC), 131,9, 136,5, 143,1 (2xC), 154,5, 164,6.

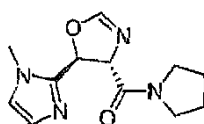
MS-ESI m/z (% Int. rel.): 203,2 ([MH]⁺, 100).

25 HPLC: Método A, detección UV 254 nm, Compuesto 253 RT = 3,18 min, área del pico 99,5%.

Preparación de dihidrocloreto de (±)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 254.

***trans*-(4,5-Dihidro-5-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona LPO 01190B.**

30 A una disolución agitada y enfriada (0°C) de hidróxido de potasio (0,33 g, 5,0 mmoles) en MeOH (6 mL) se añadieron una mezcla de 1-metil-2-imidazol carboxaldehído (0,56 g, 5,0 mmoles) y 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,70 g, 5,0 mmoles). La disolución se agitó 3 h a 4°C y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (100 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada (10 mL) y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. La concentración rindió un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (florisil, EtOAc:MeOH = 95:5 a 90:10) para rendir, después de evaporar y secar, *trans*-(4,5-dihidro-5-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona LPO 01190B (0,32 g, rendimiento 25%) como un aceite marrón.
35



(±)-*trans*

LPO 01190B

PM: 248,28; Rendimiento: 25%; Aceite Marrón.

R_f: 0,30 (EtOAc:MeOH = 9:1, base libre).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,94-2,12 (m, 4H, 2xCH₂), 3,50 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz, N-CH₂), 3,69-4,13 (m, 5H, N-CH₂, N-CH₃), 5,68 (dd, 1H, *J* = 7,7 Hz, *J* = 2,3 Hz, CH-N), 6,19 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, CH-O), 6,82 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, CH=N), 6,94 (d, 1H, *J* = 1,1 Hz, ArH), 7,00 (d, 1H, *J* = 1,1 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,2, 26,0, 32,9, 46,4, 46,7, 71,2, 72,7, 123,0, 127,9, 143,7, 153,7, 166,6.

5 MS-ESI m/z (% Int. rel.): 267,3 ([MH+18]⁺, 10), 196,2 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, LPO 01190B RT = 3,92 min, área del pico 99,5%.

Dihidrocloruro de (±)-*trans*-2-Amino-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 254.

10 Una disolución de *trans*-(4,5-dihidro-5-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona LPO 01190B (320 mg, 1,29 mmoles) y HCl al 37% (0,4 mL, 13 mmoles) en MeOH (6 mL) se agitó a 50°C durante 3 h en un matraz de fondo redondo de 50 mL. El disolvente se evaporó y el producto se precipitó con una mezcla de MeOH:EtOAc:Et₂O = 3:12:5 (20 mL). Los disolventes se evaporaron a 30°C para proporcionar, después de evaporar y secar, dihidrocloruro de (±)-*trans*-2-amino-3-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Compuesto 254 como un sólido amarillo claro (305 mg, rendimiento 76%).



Compuesto 254

15 PM: 311,21; Rendimiento: 76%; Sólido Amarillo Claro; Pf (°C): 183,4
R_f: 0,30 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5, base libre).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,75-1,99 (m, 4H, 2xCH₂), 2,80-2,88 (m, 1H, 0,5xN-CH₂), 3,30-3,70 (m, 3H, 1,5xN-CH₂), 3,95 (s, 3H, N-CH₃), 4,62 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, N-CH), 5,51 (d, 1H, *J* = 8:3 Hz, O-CH), 7,66 (s, 2H, ArH).

20 ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,9, 26,9, 36,0, 47,9 (2xC), 56,2, 65,1, 121,1, 126,5, 145,1, 164,4.

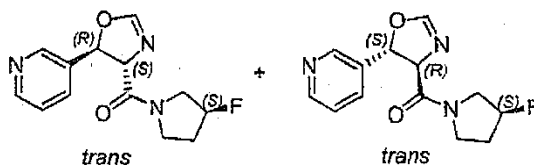
MS-ESI m/z (% Int. rel.): 239,3 ([MH]⁺, 10), 134,1 (100).

HPLC: Método A, detección UV 254 nm, RT = 0,8 min, área del pico 99,5%.

Preparación de dihidrocloruros de (2*S*,3*R*)- y (2*R*,3*S*)-2-amino-1-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-3-il)propan-1-ona Compuesto 255.

25 ***trans*-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)((4*S*,5*R*)- y (4*R*,5*S*))-4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas SLA 11014.**

30 A una disolución agitada y enfriada 0°C de KOH (0,216 mg, 4,22 mmoles) en metanol (5 mL) se añadió 1-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoetana VIB 01166 (0,600 g, 4,22 mmoles) y piridina-3-carbaldehído (0,40 mL, 3,84 mmoles). La disolución se agitó durante 20 h a 0°C. Después de evaporar bajo presión reducida, el residuo obtenido se repartió entre EtOAc y H₂O. El producto se extrajo con EtOAc (4x50 mL) y se lavó con disolución salina concentrada (25 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para rendir un producto que se purificó usando cromatografía (florisil, EtOAc:MeOH = 95:5), se obtuvieron *trans*-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)((4*S*,5*R*)- y (4*R*,5*S*))-4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas SLA 11014 como un sólido amarillo (0,464 g, mezcla diastereoisomérica en una proporción de aproximadamente 1:1, rendimiento 46%).



SLA 11014

35 PM: 263,27; Rendimiento: 46%; Sólido Amarillo; Pf (°C) =171,7

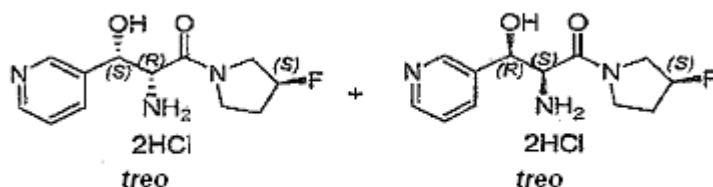
R_f: 0,25 (EtOAc:MeOH = 95:5).

¹H-RMN (CDCl₃; δ): 1,85-2,45 (m, 2H, CH₂), 3,50-4,10 (m, 3H, CH₂ y N-CH); 4,25-4,65 (m, 2H, N-CH₂), 5,15-5,25 (m, 0,5H, 0,5xCHF), 5,35-5,45 (m, 0,5H, 0,5xCHF), 6,21 (d, 1H, J = 7,6 Hz, O-CH), 7,04 (d, 1H, J = 2,1, Hz, N=CH), 7,30-7,38 (m, 1H, ArH), 7,60-7,68 (m, 1H, ArH), 8,55-8,65 (m, 2H, ArH).

5 MS-ESI m/z (% Int. rel.): 264,1 ([MH]⁺, 18).

Dihidrocloruros de (2S,3R)- y (2R,3S)-2-Amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-3-il)propan-1-ona Compuesto 255.

10 A una disolución de *trans*-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- y (4R,5S)-4,5-dihidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas SLA 11014 (0,450 g, 1,71 mmoles) en metanol (40 mL) se añadió HCl al 37% (5 mL). Después de calentar a 50°C durante 3 h, la mezcla se concentró y el producto crudo se co-evaporó dos veces con EtOAc. La trituración con EtOAc y filtración rindieron, después de secar, dihidrocloruros de (2S,3R)- y (2R,3S)-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(piridin-3-il)propan-1-ona Compuesto 255 (540 mg, mezcla diastereoisomérica en una proporción de aproximadamente 1:1, rendimiento 97%) como un sólido amarillo.



Compuesto 255

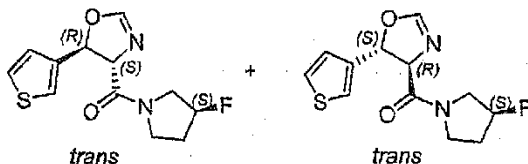
15 PM: 326,19; Rendimiento: 97%; Sólido Amarillo; Pf (°C): 168,9

¹H-RMN (CD₃OD; δ): 1,85-2,40 (m, 2H, CH₂), 3,45-4,20 (m, 4H, 2xCH₂), 4,40-4,75 (m, 1H, N-CH), 5,30-5,60 (m, 2H, O-CH y CHF), 8,15-8,25 (m, 1H, ArH), 8,70-8,80 (m, 1H, ArH), 8,90-9,10 (m, 2H, ArH).

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 254,1 ([MH]⁺, 81,38), 236,2 (25).

((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- y (4R,5S)-4,5-dihidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)metanonas SLA 11016.

20 A una disolución agitada y enfriada 0°C de KOH (0,216 mg, 3,85 mmoles) en metanol (8 mL) se añadió 1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoetanonona VIB 01166 (0,600 g, 4,22 mmoles) y tiofen-3-carbaldehído (0,37 mL, 3,85 mmoles). La disolución se agitó durante 20 h a 0°C. Después de evaporar bajo presión reducida, el residuo obtenido se repartió entre EtOAc y H₂O. El producto se extrajo con EtOAc (4x50 mL) y se lavó con disolución salina concentrada (25 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para rendir un producto que se purificó usando cromatografía (florisil, gradiente EtOAc:MeOH = 95:5 a 85:15). Se obtuvieron ((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- y (4R,5S)-4,5-dihidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)metanonas SLA 11016 como un sólido amarillo (0,411 g, mezcla diastereoisomérica en una proporción de aproximadamente 1:1, rendimiento 32%).



SLA 11016

PM: 268,31; Rendimiento: 32%; Sólido Amarillo; Pf (°C) = 132,9

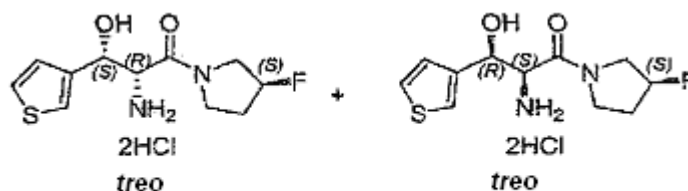
30 R_f: 0,35 (EtOAc:MeOH = 80:20).

¹H-RMN (CDCl₃; δ): 1,80-2,45 (m, 2H, CH₂), 3,50-4,10 (m, 3H, CH-N y CH₂), 4,20-4,70 (m, 2H, CH₂), 5,15-5,45 (m, 1H, CHF), 6,18-6,25 (m, 1H, O-CH), 6,99 (d, 1H, J = 2,2 Hz, N=CH), 7,00-7,15 (m, 1H, ArH), 7,28-7,35 (m, 1H, ArH), 7,32-7,40 (m, 1H, ArH).

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 269,0 ([MH]⁺, 10).

35 **Dihidrocloruros de (2S,3R)- y (2R,3S)-2-Amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Compuesto 256.**

- 5 A una disolución de ((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)((*4S,5R*)- y (*4R,5S*)-4,5-dihidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)metanonas SLA 11016 (0,400 g, 1,49 mmoles) en metanol (50 mL) se añadió ácido clorhídrico al 37% (4 mL). Después de calentar a 50°C durante 3 h, la mezcla se concentró y el producto crudo se co-evaporó dos veces con EtOAc. La trituración con EtOAc y filtración y secado rindieron dihidrocloruros de (*2S,3R*)- y (*2R,3S*)-2-amino-1-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Compuesto 256 (451 mg, mezcla diastereoisomérica aproximadamente 1:1, rendimiento 91%) como un sólido amarillo.



Compuesto 256

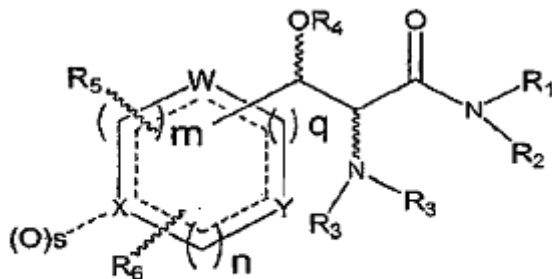
PM: 331,23; Rendimiento: 91%; Sólido Amarillo; Pf (°C): 221,6

- 10 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,25-2,05 (m, 2H, CH₂), 2,10-2,50 (m, 1H, 0,5xCH₂), 3,20-3,65 (m, 3H, 1,5xCH₂), 3,90-4,10 (m, 1H, CH-N), 4,70-5,10 (m, 2H, O-CH y CHF), 6,92-6,99 (m, 1H, ArH), 7,21-7,32 (m, 2H, ArH).

MS-ESI m/z (% Int. rel.): 259,1 ([MH]⁺, 25).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula 1 siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



Fórmula 1

5 en donde:

R₁ y R₂ forman un anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado junto con el átomo de nitrógeno, incluyendo opcionalmente el anillo uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, estando el anillo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos/átomos COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, halógeno, ciano o alquilo C₁₋₆, o estando unidos uno o dos átomos de carbono del anillo a un átomo de oxígeno para formar un grupo ceto, y estando el anillo condensado opcionalmente con un anillo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S;

10 cada R₃ es H, o un R₃ es H y el otro R₃ es bencilo, bencilo sustituido con monohalógeno, dihalógeno, metilo o metoxi, ciclohexilo, alquilo C₁₋₇, COR₇ o COOR₇;

15 R₇ es alquilo C₁₋₁₅, benciloxi, fenilo, metoxifenilo, fenilo sustituido con monohalógeno o dihalógeno, 2-hidroxi-1-feniletilo, o alquilo C₁₋₂₀ sustituido con NH₂, NHCO-alquilo C₁₋₁₅ o NHCOO-alquilo C₁₋₁₅;

R₄ es H o COR₈;

R₈ es alquilo C₁₋₆;

las líneas onduladas representan enlaces conectados a carbonos que tienen una configuración R o S;

20 las líneas punteadas representan un enlace opcional, con la condición de que el anillo que contiene las líneas punteadas es aromático;

m, n y q son números enteros seleccionados independientemente de 0, 1, 2 y 3, con la condición de que la suma de m, n y q es 2 ó 3;

25 W, X e Y representan cada uno independientemente CH, CR₅, CR₆ o un heteroátomo seleccionado de N, O y S, con la condición de que cuando la suma de m, n y q es 2, uno o dos de W, X e Y es un heteroátomo, y cuando la suma de m, n y q es 3, ninguno o uno de W, X e Y es un heteroátomo;

s es 0, excepto cuando X es N, en cuyo caso s es 0 ó 1;

30 R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₆, tioxi C₁₋₃ y fenilo, o R₅ y R₆, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo, siendo 1 a 3 átomos en el anillo heterocíclico heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y estando sustituido el anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente con 1 a 6 grupos R₉;

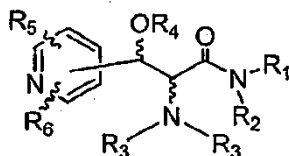
y cada R₉ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y tioxi C₁₋₃;

35 con la condición de que la Fórmula 1 no abarca los compuestos en los que R₄ es H, R₁ y R₂ forman un anillo pirrolidina o morfolina con el átomo de nitrógeno, la suma de m, n y q es 3, y ninguno de W, X e Y representa un heteroátomo.

2. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 1, en el que la suma de los números enteros m, n y q es 3.

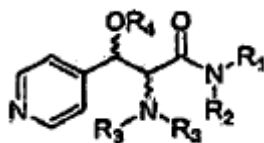
3. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 2, en el que uno de W, X e Y es N.

4. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 3, en el que R₅ y R₆, junto con los átomos a los que están unidos, forman conjuntamente un anillo carbocíclico o heterocíclico.
5. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 2, en el que W, X e Y no son heteroátomos.
- 5 6. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 5, en el que R₅ y R₆, junto con los átomos a los que están unidos, forman conjuntamente un anillo carbocíclico o heterocíclico.
7. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 1, en el que la suma de m, n y q es 2.
8. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 7, en el que sólo uno de W, X e Y representa un heteroátomo.
9. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 7, en el que dos de W, X e Y representan un heteroátomo.
10. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 1, en el que R₄ es H.
- 10 11. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 10, en el que ambos grupos R₃ son H.
12. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 10, en el que un grupo R₃ es H y el otro grupo R₃ es COR₇ o alquilo C₁₋₇.
13. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 1, en el que R₄ es COR₈.
14. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 1, en el que R₁ y R₂ forman un anillo de 5 miembros junto con el nitrógeno.
- 15 15. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 1, en el que R₁ y R₂ forman un anillo de 6 miembros junto con el nitrógeno.
16. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que ambos R₅ y R₆ son hidrógeno.
17. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 1, que es un compuesto representado por la fórmula siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:
- 20



en donde:

- 25 R₁ y R₂ forman un anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado junto con el átomo de nitrógeno, incluyendo opcionalmente el anillo uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, y estando el anillo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos/átomos COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, halógeno, ciano o alquilo C₁₋₆;
- cada R₃ es H, o un R₃ es H y el otro R₃ es COR₇ o COOR₇;
- R₄ y R₇ son como se han definido en la reivindicación 1;
- 30 R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y tioxi C₁₋₃, o R₅ y R₆, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo, siendo 1 a 3 átomos en el anillo heterocíclico heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y estando sustituido el anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente con 1 a 6 grupos R₉;
- cada R₉ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆; y
- las líneas onduladas representan enlaces de la configuración alfa o beta.
- 35 18. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 17, en el que R₄ es H.
19. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 17, en el que ambos grupos R₃ son H.
20. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 17, en el que ambos R₅ y R₆ son hidrógeno.
21. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 20, que es un compuesto representado por la fórmula siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:

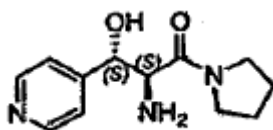


en donde R_1 - R_4 son como se han definido en la reivindicación 17.

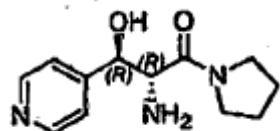
22. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 21, en el que R_4 es H.

5 23. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 21, en el que ambos grupos R_3 son H.

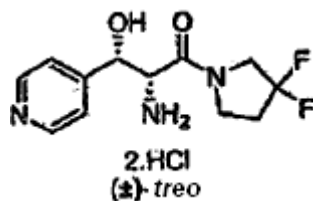
24. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 21, que es el compuesto siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



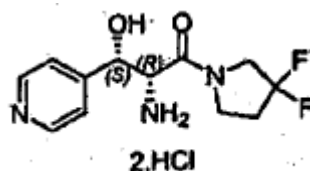
10 25. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 21, que es el compuesto siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



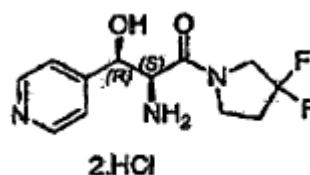
26. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 21, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:



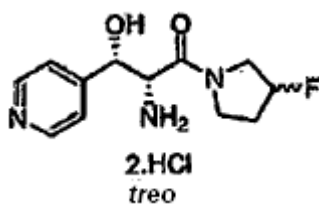
15 27. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 21, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:



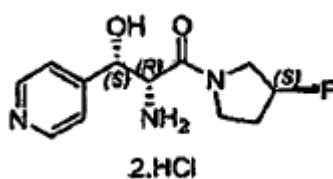
28. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 21, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:



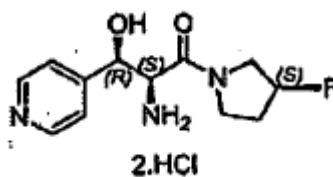
29. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 21, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:



5 30. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 21, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:



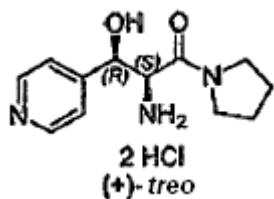
31. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 21, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:



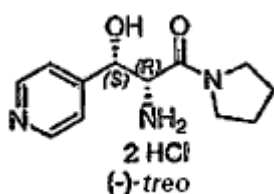
10 32. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 21, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:



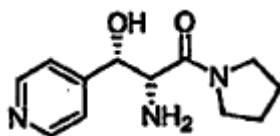
33. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 21, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:



15 34. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 21, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:

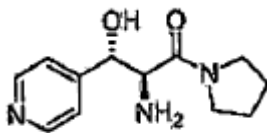


35. Un compuesto según la reivindicación 21, que es el compuesto siguiente:



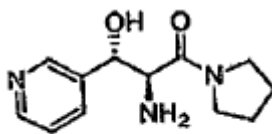
(±)-*treo*

36. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 21, que es el compuesto siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



(±)-*eritro*

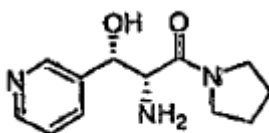
5 37. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 17, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:



2.HCl

(±)-*eritro*

38. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 17, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:

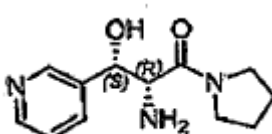


2.HCl

(±)-*treo*

10

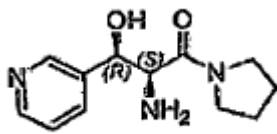
39. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 17, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:



2.HCl

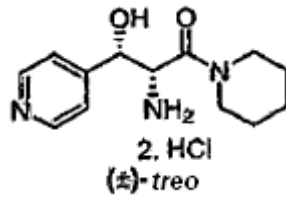
15

40. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 17, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:



2.HCl

41. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 17, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:



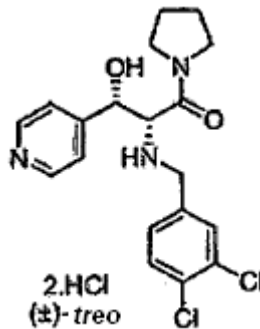
42. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 1, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:



5 43. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 1, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:

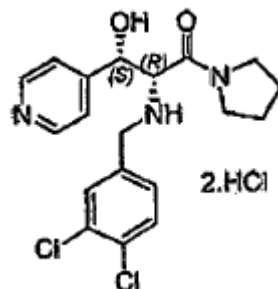


44. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 1, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:



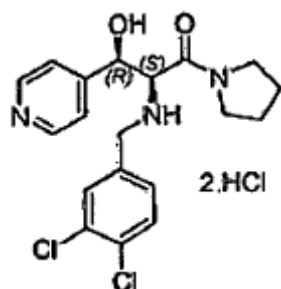
10

45. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 44, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:

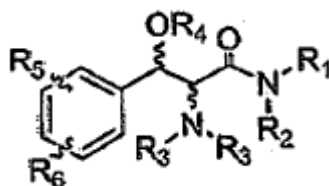


15

46. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 44, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:



47. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 1, que es un compuesto representado por la fórmula siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



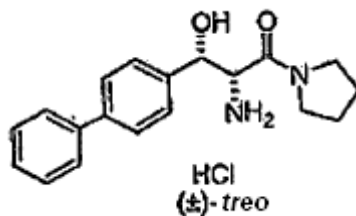
5 en donde:

R₁-R₃ son como se han definido en la reivindicación 17;

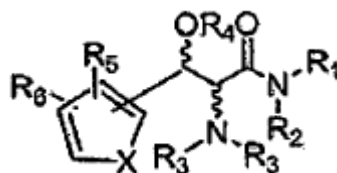
R₄, R₉ y las líneas onduladas son como se han definido en la reivindicación 1; y

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, tioxi C₁₋₃ y fenilo, o R₅ y R₆, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo, siendo 1 a 3 átomos en el anillo heterocíclico heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y estando sustituido el anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente con 1 a 6 grupos R₉.

48. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 47, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:



15 49. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 1, que es un compuesto representado por la fórmula siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



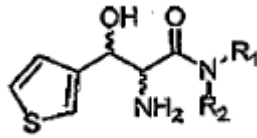
en donde:

X es O o S;

20 R₁-R₃, R₅ y R₆ son como se han definido en la reivindicación 17; y

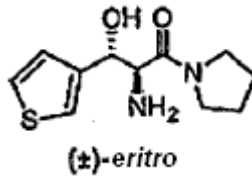
R₄ y las líneas onduladas son como se han definido en la reivindicación 1.

50. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 49, que es el compuesto siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



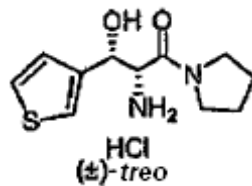
en donde R₁ y R₂ son como se han definido en la reivindicación 17.

51. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 50, que es el compuesto siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



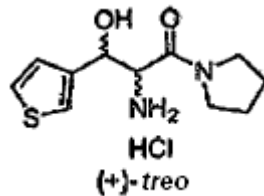
5

52. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 50, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:

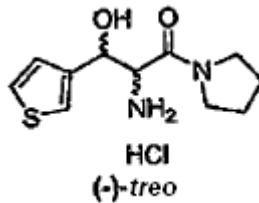


10

53. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 50, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:

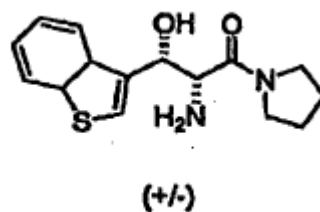
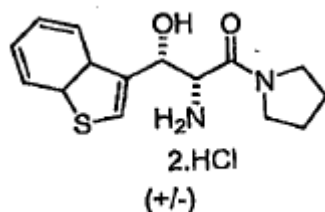


54. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 50, que es el compuesto siguiente o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de éste:



15

55. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 49, que se selecciona de los compuestos siguientes:

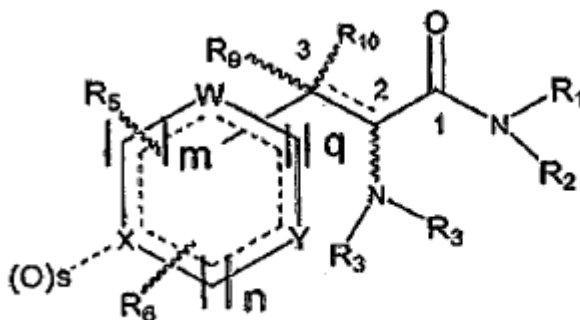


56. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de éste como se ha definido en cualquier reivindicación anterior y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

57. Un compuesto o sal de éste como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-55 para uso en el tratamiento de dolor en un mamífero.

5 58. Un compuesto o sal de éste como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-55 para uso en la estimulación del sistema inmune de un mamífero.

59. Un compuesto representado por la Fórmula 2 siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



Fórmula 2

en donde:

10 R_1 - R_3 , m , n , q , s , W , X , Y , las líneas onduladas y las líneas punteadas son como se han definido en la reivindicación 1;

R_9 y R_{10} son una de las combinaciones siguientes (1)-(3): (1) R_9 es NOR_{11} y R_{10} no existe, (2) R_9 es OR_{11} y R_{10} es alquilo C_{1-6} , y (3) cuando la línea punteada entre los carbonos 2 y 3 del resto de ácido propiónico representa un enlace entonces R_9 es alquilo C_{1-6} y R_{10} no existe;

15 R_{11} es H, alquilo C_{1-6} o COR_{12} ;

R_{12} es alquilo C_{1-6} ;

20 R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno, alcoxi C_{1-6} , tioxi C_{1-3} y fenilo, o R_5 y R_6 , junto con los átomos a los que están unidos, forman conjuntamente un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo, siendo 1 a 3 de los átomos en el anillo heterocíclico heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y estando sustituido el anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente con 1 a 6 grupos R_{13} ;

cada R_{13} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y tioxi C_{1-3} .

60. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 59, en el que la suma de los números enteros m , n y q es 3.

61. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 59, en el que uno de W , X e Y es N.

25 62. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 59, en el que R_1 y R_2 forman un anillo de 5 miembros junto con el nitrógeno.

63. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 59, en el que R_9 es NOR_{11} y R_{10} no existe.

64. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 59, en el que R_9 es OR_{11} y R_{10} es metilo.

30 65. Un compuesto o sal de éste según la reivindicación 59, en el que la línea punteada entre los carbonos 2 y 3 representa un enlace.