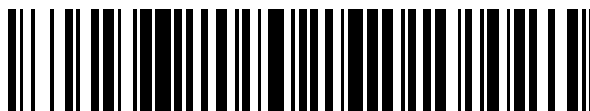


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 009**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2013 E 13730364 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2850083**

54 Título: **Derivados de 3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona sustituidos útiles para el tratamiento de (inter alia) enfermedad de Alzheimer**

30 Prioridad:

16.05.2012 EP 12168186

06.12.2012 EP 12195875

13.12.2012 EP 12197010

14.03.2013 EP 13159178

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.10.2016

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
1125 Trenton-Harbourton Road
Titusville, NJ 08560, US y
CELLZOME LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

ROMBOUTS, FREDERIK JAN RITA;
TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS AVELINO;
GIJSEN, HENRICUS JACOBUS MARIA;
MACDONALD, GREGOR JAMES;
BISCHOFF, FRANÇOIS PAUL;
ALONSO-DE DIEGO, SERGIO-ALVAR;
VELTER, ADRIANA INGRID y
VAN ROOSBROECK, YVES EMIEL MARIA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 585 009 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona sustituidos útiles para el tratamiento de (*inter alia*) enfermedad de Alzheimer

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a novedosos derivados de 3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona sustituidos útiles como moduladores de gamma secretasa. La invención se refiere adicionalmente a procesos para preparar dichos compuestos novedosos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como ingrediente activo, así como el uso de dichos compuestos como medicamento.

10

Antecedentes de la invención

La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo marcado por la pérdida de memoria, cognición, y estabilidad conductual. La AD afecta al 6-10 % de la población por encima de la edad de 65 y hasta al 50 % por encima de la edad de 85. Es la causa principal de demencia y la tercera causa principal de muerte después de enfermedad cardiovascular y cáncer. Actualmente no existe tratamiento eficaz para la AD. El coste neto total referido a AD en los Estados Unidos excede los 100 mil millones de dólares anualmente.

20

La AD no tiene una etiología simple, sin embargo, se ha asociado con ciertos factores de riesgo incluyendo (1) edad, (2) historial familiar y (3) traumatismo craneal; otros factores incluyen toxinas ambientales y niveles bajos de educación. Las lesiones neuropatológicas específicas en las cortezas límbica y cerebral incluyen ovillos neurofibrilares intracelulares que consisten en proteína tau hiperfosforilada y la deposición extracelular de agregados fibrilares de péptidos beta amiloides (placas amiloides). Los componentes principales de las placas amiloides son los péptidos beta amiloides (A-beta, Abeta o A β) de diversas longitudes. Una variante de los mismos, que es el péptido A β 1-42 (Abeta-42), se cree que es el agente causante principal de la formación de amiloides. Otra variante es el péptido A β 1-40 (Abeta-40). A β es el producto proteolítico de una proteína precursora, la proteína precursora de beta amiloide (beta-APP o APP).

25

30

Las formas dominantes autosómicas, de aparición prematura, familiares de AD se han ligado a mutaciones de sentido erróneo en la proteína precursora de β -amiloide (β -APP o APP) y en las proteínas presenilina 1 y 2. En algunos pacientes, las formas de aparición tardía de AD se han correlacionado con un alelo específico del gen de la apolipoproteína E (ApoE) y, más recientemente, el hallazgo de una mutación en la alfa2-macroglobulina, que puede estar ligada a al menos el 30 % de la población con AD. A pesar de esta heterogeneidad, todas las formas de AD muestran hallazgos patológicos similares. El análisis genético ha proporcionado los mejores indicios para un enfoque terapéutico lógico para AD. Todas las mutaciones encontradas hasta la fecha, afectan a la producción cuantitativa o cualitativa de los péptidos amiloidogénicos conocidos como péptidos Abeta (A β), específicamente A β 42, y han dado un fuerte apoyo a la "hipótesis de la cascada amiloide" de AD (Tanzi y Bertram, 2005, Cell 120, 545). La vinculación probable entre la generación de péptido A β y la patología de AD enfatiza la necesidad de una mejor comprensión de los mecanismos de la producción de A β y justifica fuertemente un enfoque terapéutico en la modulación de los niveles de A β .

35

40

La liberación de péptidos A β está modulada por al menos dos actividades proteolíticas mencionadas como escisión por β - y γ -secretasa en el extremo N-terminal (enlace Met-Asp) y el extremo C-terminal (restos 37-42) del péptido A β , respectivamente. En la ruta secretora, hay evidencias de que la β -secretasa escinde primero, conduciendo a la secreción de s-APP β (s β) y la retención de un fragmento carboxi-terminal (CTF) unido a membrana de 11 kDa. Se cree que lo último da lugar a los péptidos A β después de la escisión por γ -secretasa. La cantidad de la isoforma más larga, A β 42, está aumentada selectivamente en pacientes que portan ciertas mutaciones en la región de un gen particular que codifica una proteína particular (presenilina), y estas mutaciones se han correlacionado con AD familiar de aparición prematura. Por lo tanto, muchos investigadores creen que A β 42 es el culpable principal de la patogénesis de AD.

45

50

Ahora ha quedado claro que la actividad γ -secretasa no puede atribuirse a una única proteína, sino que, de hecho, está asociada con un ensamblaje de diferentes proteínas.

55

La actividad gamma (γ)-secretasa reside en un complejo multiproteico que contiene al menos cuatro componentes: el heterodímero presenilina (PS), nicastrina, aph-1 y pen-2. El heterodímero PS consiste en los fragmentos amino- y carboxiterminales de PS generados por endoproteólisis de la proteína precursora. Los dos aspartatos del sitio catalítico están en la superficie de contacto de este heterodímero. Se ha sugerido recientemente que la nicastrina sirve como receptor del sustrato gamma-secretasa. Las funciones de los otros miembros de gamma-secretasa son desconocidas, pero son todos necesarios para la actividad (Steiner, 2004, Curr. Alzheimer Research 1(3): 175-181).

60

Por tanto, aunque el mecanismo molecular de la segunda etapa de escisión ha permanecido elusivo hasta ahora, el complejo de γ -secretasa se ha convertido en una de las dianas principales en la búsqueda de compuestos para el tratamiento de AD.

65

Se han propuesto diversas estrategias para abordar la γ -secretasa en AD, que varían desde abordar el sitio catalítico directamente, desarrollar inhibidores y moduladores específicos de sustrato de la actividad γ -secretasa (Marjaux et al., 2004, Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, Volumen 1, 1-6). Por consiguiente, se describió una diversidad de compuestos que tienen secretasas como dianas (Larner, 2004, Secretases as therapeutics targets in AD: patents 2000 - 2004, Expert Opin. Ther. Patents 14, 1403-1420).

De hecho, el hallazgo estuvo apoyado por estudios bioquímicos en que se mostró un efecto de ciertos fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) sobre γ -secretasa (documento US 2002/0128319; Eriksen (2003) J. Clin. Invest. 112, 440). Las limitaciones potenciales para el uso de AINE para prevenir o tratar la AD son su acción inhibitoria de enzimas ciclooxigenasa (COX), que puede conducir a efectos secundarios indeseados, y su baja penetración en el SNC (Peretto et al., 2005, J. Med. Chem. 48, 5705-5720). Más recientemente, el AINE R-flurbiprofeno, un enantiómero que carece de actividad inhibitoria de Cox y toxicidad gástrica relacionada, ha fracasado en un ensayo clínico en fase III grande ya que el fármaco no mejoraba la capacidad de pensar o la capacidad de los pacientes de realizar actividades diarias significativamente más que aquellos pacientes con placebo.

El documento WO-2010/100606 describe fenilimidazoles y feniltriazoles para su uso como moduladores de γ -secretasa.

El documento US20090062529 se refiere a compuestos policíclicos eficaces como agentes terapéuticos o profilácticos para una enfermedad causada por A β .

El documento WO-2010/070008 se refiere a novedosos derivados de imidazol bicíclicos sustituidos útiles como moduladores de γ -secretasa.

El documento WO-2010/089292 se refiere a novedosos compuestos heterocíclicos bicíclicos sustituidos útiles como moduladores de γ -secretasa.

El documento WO-2011/006903 se refiere a novedosos derivados de triazol e imidazol sustituidos útiles como inhibidores de γ -secretasa.

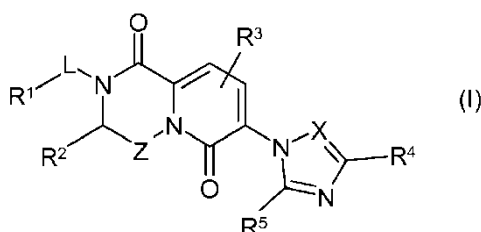
El documento WO-2012/131539 se refiere a novedosas piridinonas bicíclicas útiles como moduladores de γ -secretasa penetrables en el cerebro.

Existe una fuerte necesidad de novedosos compuestos que modulen la actividad γ -secretasa abriendo de ese modo nuevas opciones para el tratamiento de AD. Un objeto de la presente invención es superar o mejorar al menos una de las desventajas de la técnica anterior, o proporcionar una alternativa útil. Los compuestos de la presente invención o parte de los compuestos de la presente invención pueden tener propiedades mejoradas de estabilidad metabólica, disponibilidad mejorada central en el cerebro, solubilidades mejoradas, o inhibición reducida de CYP en comparación con los compuestos descritos en la técnica anterior. Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar dichos compuestos novedosos.

Sumario de la invención

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son útiles como moduladores de γ -secretasa. Los compuestos de acuerdo con la invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de la AD.

La presente invención se refiere a novedosos compuestos de Fórmula (I):



tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Ar;

con la condición, sin embargo, de que R¹ sea alquilo C₁₋₄ o Ar cuando L es un enlace covalente;

R² es hidrógeno, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidro-2H-piraniilo, tetrahidro-2H-tiopiraniilo, piperidinilo, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquil C₁₋₄oxi y NR⁷R⁸;

Z es metileno o 1,2-etanodiilo, donde metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos

sustituyentes alquilo C₁₋₄;

L es un enlace covalente, -(CH₂)_{m-n}-Y-(CH₂)_n-, 1,2-ciclopropanodiilo, alcanodiilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piraniilo, fenilo y alquil C₁₋₄oxialquilo C₁₋₄, o alcanodiilo C₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiilo C₂₋₆;

m representa 3, 4, 5, 6 o 7;

n representa 1, 2 o 3;

Y es NH;

Ar es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, indolilo, oxazolilo, benzo[b]tienilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, piridilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, y naftalenilo;

donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇;

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R³ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

X es CR⁶ o N;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁰ es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquilo C₃₋₇, pirazolilo y pirrolidinilo; donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos halo;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

La presente invención también se refiere a métodos para la preparación de compuestos de Fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Se descubrió que los presentes compuestos modulan la actividad γ -secretasa *in vitro* e *in vivo* y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de la AD, lesión cerebral traumática (TBI), demencia pugilística, alteración cognitiva leve (MCI), senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide; preferiblemente AD y otros trastornos con patología de beta-amiloide (por ejemplo, glaucoma).

En vista de la farmacología mencionada anteriormente de los compuestos de Fórmula (I), se desprende que pueden ser adecuados para su uso como un medicamento.

Más especialmente, los compuestos pueden ser adecuados en el tratamiento o prevención de la of AD, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, demencia pugilística y síndrome de Down.

La presente invención también se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la Fórmula general (I), los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos o bases y los solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad γ -secretasa.

La presente invención se describirá ahora adicionalmente. En las siguientes partes de texto, se definen diferentes aspectos de la invención en más detalle. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos salvo que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

Descripción detallada

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados deben entenderse de acuerdo con las siguientes definiciones, salvo que el contexto indique otra cosa.

Siempre que se defina un radical o grupo como "opcionalmente sustituido" en la presente invención, se entiende que dicho radical o grupo está sin sustituir o está sustituido. Por ejemplo, cuando se define Ar como "Ar es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, indolilo, oxazolilo, benzo[b]tienilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, piridilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, y naftalenilo;

donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇," se entiende que:

"Ar es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, indolilo, oxazolilo, benzo[b]tienilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, piridilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, y naftalenilo; o

Ar es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, indolilo, oxazolilo, benzo[b]tienilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, piridilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, y naftalenilo; donde dicho sistema de anillo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇".

Siempre que se usa el término "sustituido" en la presente invención, se entiende, salvo que se indique de otro modo o esté claro por el contexto, que indica que uno o más hidrógenos, en particular de 1 a 4 hidrógenos, preferiblemente de 1 a 3 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que usa "sustituido" están remplazados con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución produzca un compuesto químicamente estable, es decir un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico.

El término "halo" como un grupo o parte de un grupo es genérico para fluoro, cloro, bromo, yodo salvo que se indique de otro modo o esté claro por el contexto.

El término "alquilo C₁₋₄" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1} donde n es un número que varía de 1 a 4. Los grupos alquilo C₁₋₄ comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo C₁₋₄ pueden ser lineales o estar ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en este documento. Cuando se usa un subíndice en este documento después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere a la cantidad de átomos de carbono que puede contener el grupo nombrado. Alquilo C₁₋₄ incluye todos los grupos alquilo lineales, o ramificados con entre 1 y 4 átomos de carbono, y por tanto incluye tales como, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, *n*-butilo, *iso*-butilo y *terc*-butilo), y similares.

El término "alquil C₁₋₄oxi" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la Fórmula OR^b donde R^b es alquilo C₁₋₄. Ejemplos no limitantes de alquil C₁₋₄oxi adecuado incluyen metiloxi (también metoxi), etiloxi (también etoxi), propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *sec*-butiloxi y *terc*-butiloxi.

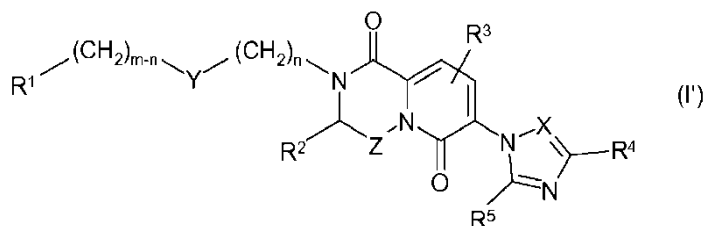
El término "cicloalquilo C₃₋₇", solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de cicloalquilo C₃₋₇ adecuado incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "alcanodiilo C₁₋₆" como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada, bivalentes que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno o metanodiilo, etan-1,2-diilo, etan-1,1-diilo o etilideno, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, butan-1,4-diilo, pentan-1,5-diilo, pentan-1,1-diilo, hexan-1,6-diilo, 2-metilbutan-1,4-diilo, 3-metilpentan-1,5-diilo y similares.

El término "alcanodiilo C₂₋₆" como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada, bivalentes que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etan-1,2-diilo, etan-1,1-diilo o etilideno, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, butan-1,4-diilo, pentan-1,5-diilo, pentan-1,1-diilo, hexan-1,6-diilo, 2-metilbutan-1,4-diilo, 3-metilpentan-1,5-diilo y similares; en particular "alcanodiilo C₂₋₆" como un grupo o parte de un grupo define etan-1,2-diilo.

Asimismo, el término "alcanodiilo C₁₋₃" como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, bivalentes que tienen de 1 a 3 átomos de carbono.

Siempre que la variable 'L' representa -(CH₂)_{m-n}-Y-(CH₂)_n-, se entiende que -(CH₂)_{m-n}- está unido a 'R¹' y -(CH₂)_n- está unido mediante el átomo de nitrógeno al resto de la molécula. Esto se ilustra por la fórmula (!):



Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron de acuerdo con las normas de nomenclatura acordadas por el Chemical Abstracts Service, usando el software de nomenclatura de Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Labs Edición 12.00 Versión del producto 12.01; Construcción 33104, 27 de mayo 2009). En el caso de formas tautoméricas, se generó el nombre de la forma tautoméricas representada. Debe quedar claro que la otra forma tautomérica no representada también se incluye dentro del alcance de la presente invención.

Anteriormente en este documento y a partir de ahora, se entiende que la expresión "compuesto de fórmula (I)" incluye los tautómeros y formas estereoisoméricas del mismo, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos del mismo.

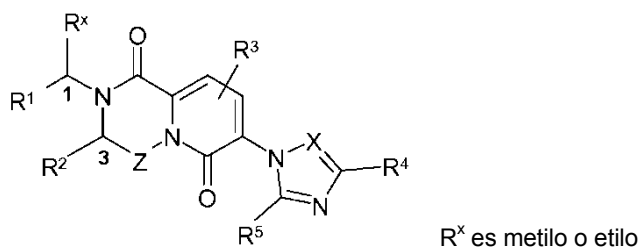
Las expresiones "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente en este documento o a partir de ahora se usan de forma intercambiable.

La invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto de Fórmula (I) y tautómeros del mismo, como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros. Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o Z. Los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración cis o trans; por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos, siempre que sea químicamente posible.

La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no es conocida pueden denominarse por (+) o (-) dependiendo de la dirección en que rotan el plano de luz polarizada.

Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir asociado con menos del 50 %, preferiblemente menos del 20 %, más preferiblemente menos del 10 %, incluso más preferiblemente menos del 5 %, en particular menos del 2 % y mucho más preferiblemente menos del 1 %, de los otros isómeros. Por tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S); cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero Z; cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero trans.

Para indicaciones de estereoquímica en compuestos de fórmula (I) donde L es CH(CH₃) o CH(CH₂CH₃), se ha usado la siguiente numeración para indicar los estereocentros de los diastereómeros:



Algunos de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden existir también en su forma tautomérica. Dichas formas, aunque no se indican de forma explícita en la fórmula anterior, se pretenden incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de Fórmula (I) son aquellas donde el contraión es

farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también encuentran uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

5 Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos y bases mencionadas anteriormente en este documento o partir de ahora, comprenden las formas no tóxicas terapéuticamente activas de sales de adición de ácidos y bases que los compuestos de Fórmula (I) son capaces de formar. Las sales farmacéuticamente
10 aceptables de adición de ácidos pueden obtenerse convenientemente por tratamiento de la forma de base con dicho ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halhídricos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y ácidos
15 similares. Por otra parte, dichas formas salinas pueden convertirse, por tratamiento con una base apropiada, en la forma de base libre.

Los compuestos de Fórmula (I) que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas de sal de adición de metal no tóxico o amina por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal
20 de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina y isoquinolina; las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Por otra parte, la forma salina puede convertirse,
25 por tratamiento con ácido, en la forma de ácido libre.

El término solvato comprende los hidratos y formas de adición de disolvente que los compuestos de Fórmula (I) son
30 capaces de formar, así como las sales de los mismos. Ejemplos de dichas formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Los compuestos de Fórmula (I) preparados en los procesos descritos a continuación pueden sintetizarse en forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros, que pueden separarse unos de
35 otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Un modo de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también pueden derivarse de las correspondientes formas isoméricas estereoquímicamente puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción suceda de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se
40 sintetizaría por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán, ventajosamente, materiales de partida enantioméricamente puros.

En el marco de esta solicitud, se entiende de forma inherente que un compuesto de acuerdo con la invención
45 comprende todas las combinaciones isotópicas de sus elementos químicos. En el marco de esta solicitud, un elemento químico, en particular cuando se menciona en relación a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento. Por ejemplo, cuando se menciona el hidrógeno, se entiende que hace referencia a ^1H , ^2H , ^3H y mezclas de los mismos.

Un compuesto de acuerdo con la invención, por lo tanto, comprende de forma inherente, un compuesto con uno o
50 más isótopos de uno o más elementos, y mezclas de los mismos, incluyendo un compuesto radiactivo, también llamado compuesto radiomarcado, donde uno o más átomos no radiactivos se han reemplazado por uno de sus isótopos radiactivos. Por la expresión "compuesto radiomarcado" se entiende cualquier compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) que contiene al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, un compuesto puede marcarse con isótopos radiactivos que emiten positrones o de emisión gamma. Para técnicas de unión a radioligando, el átomo ^3H o el
55 átomo ^{125}I es el átomo de elección a insertarse. Para formación de imágenes, los isótopos radiactivos emisores de positrones (PET) más habitualmente usados con ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , todos los cuales se producen por un acelerador y tienen semi-vidas de 20, 100, 2 y 10 minutos (min), respectivamente. Como las semi-vidas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, es factible usarlos solamente en centros que tienen un acelerador en el sitio para su producción, limitando por tanto su uso. Los más ampliamente usados de éstos son ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl y ^{123}I . La manipulación de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula son conocidos para los expertos en la materia.
60

En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{121}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br
65 y ^{82}Br .

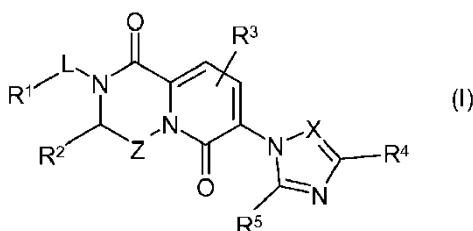
Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "uno", "una" y "el", "la" también incluyen referentes plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Por ejemplo, "un compuesto" significa 1 compuesto o más de 1 compuesto.

- 5 Debe entenderse que la expresión "compuestos de Fórmula (I)" o "un compuesto de Fórmula (I)", como se usa en la memoria descriptiva, también cubre los tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos del mismo.

10 Las expresiones descritas anteriormente y otras usadas en la memoria descriptiva son bien comprendidas por los expertos en la materia.

Las características preferidas de los compuestos de esta invención se exponen ahora.

15 En una realización, la presente invención se refiere a novedosos compuestos de Fórmula (I):



tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

- 20 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o Ar;
 con la condición, sin embargo, de que R^1 sea alquilo C_{1-4} o Ar cuando L es un enlace covalente;
 R^2 es hidrógeno, fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , tetrahidro-2H-piraniilo, tetrahidro-2H-tiopiraniilo, piperidinilo, o alquilo C_{1-4}
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que
 consiste en hidroxilo, alquil C_{1-4} oxi y NR^7R^8 ;
 Z es metileno o 1,2-etanodiilo, donde metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos
 25 sustituyentes alquilo C_{1-4} ;
 L es un enlace covalente, $-(CH_2)_{m-n}-Y-(CH_2)_n-$, 1,2-ciclopropanodiilo, alcanodiilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con
 uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piraniilo, fenilo y alquil C_{1-4} oxialquilo
 C_{1-4} , o alcanodiilo C_{1-6} , donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiilo C_{2-6} ;
 m representa 3, 4, 5, 6 o 7;
 n representa 1, 2 o 3;
 Y es NH;
 Ar es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, indolilo, oxazolilo, benzo[b]tienilo, 1,3-
 benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, piridilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-
 naftalenilo, y naftalenilo;
 35 donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno
 independientemente del grupo que consiste en halo, Ar^2 , R^0 , alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C_{1-4} oxi y
 cicloalquilo C_{3-7} , y alquil C_{1-4} oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno
 independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C_{3-7} ;
 40 Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del
 grupo que consiste en halo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;
 R^3 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;
 R^4 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;
 R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
 45 X es CR^6 o N;
 R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
 R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
 R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
 R^0 es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquilo C_{3-7} , pirazolilo
 50 y pirrolidinilo; donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido
 con uno o más átomos halo;
 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

- 55 En una realización, la presente invención se refiere a novedosos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas
 estereoisoméricas de los mismos, donde
 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o Ar;
 con la condición, sin embargo, de que R^1 sea alquilo C_{1-4} o Ar cuando L es un enlace covalente;
 R^2 es hidrógeno, fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , tetrahidro-2H-piraniilo, tetrahidro-2H-tiopiraniilo, piperidinilo, o alquilo C_{1-4}

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquil C₁₋₄oxi y NR⁷R⁸;

Z es metileno o 1,2-etanodiilo, donde metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;

5 L es un enlace covalente, 1,2-ciclopropanodiilo, alcanodiilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piraniilo, fenilo y alquil C₁₋₄oxialquilo C₁₋₄, o alcanodiilo C₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiilo C₂₋₆;

Ar es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, indolilo, oxazolilo, benzo[b]tienilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, piridilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, y naftalenilo;

10 donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇;

15 Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo;

R³ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

20 R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

X es CR⁶ o N;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

25 R⁰ es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquilo C₃₋₇, pirazolilo y pirrolidinilo; donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos halo;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

30 En una realización, la presente invención se refiere a novedosos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Ar;

con la condición, sin embargo, de que R¹ sea alquilo C₁₋₄ o Ar cuando L es un enlace covalente;

35 R² es hidrógeno, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidro-2H-piraniilo, tetrahidro-2H-tiopiraniilo, piperidinilo, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquil C₁₋₄oxi y NR⁷R⁸;

Z es metileno o 1,2-etanodiilo, donde metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;

40 L es un enlace covalente, 1,2-ciclopropanodiilo, alcanodiilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piraniilo, fenilo y alquil C₁₋₄oxialquilo C₁₋₄, o alcanodiilo C₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiilo C₂₋₆; en particular L es alcanodiilo C₁₋₆;

45 Ar es indolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇;

50 Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R³ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

X es CR⁶ o N;

55 R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

60 R⁰ es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquilo C₃₋₇, pirazolilo y pirrolidinilo; donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos halo;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

65 En una realización, la presente invención se refiere a novedosos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ es Ar;

R² es hidrógeno, o metilo; en particular metilo;

Z es metileno;

L es un enlace covalente o alcanodiilo C₁₋₆;

5 Ar es indolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo;

Ar² es fenilo;

R³ es hidrógeno;

10 R⁴ es metilo;

R⁵ es hidrógeno;

X es CH;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

15 En una realización, la presente invención se refiere a novedosos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Ar;

con la condición, sin embargo, de que R¹ sea alquilo C₁₋₄ o Ar cuando L es un enlace covalente;

R² es metilo;

20 Z es metileno o 1,2-etanodiilo, donde metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;

L es un enlace covalente, -(CH₂)_{m-n}-Y-(CH₂)_n-, 1,2-ciclopropanodiilo, alcanodiilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piraniilo, fenilo y alquil C₁₋₄oxialquilo C₁₋₄, o alcanodiilo C₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiilo C₂₋₆;

25 m representa 3, 4, 5, 6 o 7;

n representa 1, 2 o 3; en particular n representa 1 o 2;

Y es NH;

30 Ar es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, indolilo, oxazolilo, benzo[b]tienilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, piridilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, y naftalenilo;

donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇;

35 Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R³ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

40 R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

X es CR⁶ o N;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

45 R⁰ es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquilo C₃₋₇, pirazolilo y pirrolidinilo; donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos halo;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

50 En una realización, la presente invención se refiere a novedosos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Ar;

con la condición, sin embargo, de que R¹ sea alquilo C₁₋₄ o Ar cuando L es un enlace covalente;

55 R² es metilo;

Z es metileno o 1,2-etanodiilo, donde metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;

L es etilideno;

m representa 3, 4, 5, 6 o 7;

60 n representa 1, 2 o 3; en particular n representa 1 o 2;

Ar es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, indolilo, oxazolilo, benzo[b]tienilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, piridilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, y naftalenilo;

65 donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y

cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇;

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R³ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

X es CR⁶ o N;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁰ es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquilo C₃₋₇, pirazolilo y pirrolidinilo; donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos halo;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a novedosos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Ar;

con la condición, sin embargo, de que R¹ es alquilo C₁₋₄ o Ar cuando L es un enlace covalente;

R² es hidrógeno, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, piperidinilo, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquil C₁₋₄oxi y NR⁷R⁸;

Z es metileno o 1,2-etanodiilo, donde metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;

L es un enlace covalente, -(CH₂)_{m-n}-Y-(CH₂)_n-, 1,2-ciclopropanodiilo, alcanodiilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piranilo, fenilo y alquil C₁₋₄oxialquilo C₁₋₄, o alcanodiilo C₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiilo C₂₋₆;

m representa 3, 4, 5, 6 o 7;

n representa 1 o 2;

Y es NH;

Ar es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, indolilo, oxazolilo, benzo[b]tienilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, piridilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, y naftalenilo;

donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇;

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R³ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

X es CR⁶ o N;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁰ es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquilo C₃₋₇, pirazolilo y pirrolidinilo; donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos halo; y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a novedosos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Ar;

con la condición, sin embargo, de que R¹ sea alquilo C₁₋₄ o Ar cuando L es un enlace covalente;

R² es hidrógeno;

Z es metileno o 1,2-etanodiilo, donde metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;

L es un enlace covalente, -(CH₂)_{m-n}-Y-(CH₂)_n-, 1,2-ciclopropanodiilo, alcanodiilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piranilo, fenilo y alquil C₁₋₄oxialquilo C₁₋₄, o alcanodiilo C₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiilo C₂₋₆;

m representa 3, 4, 5, 6 o 7;

n representa 1 o 2;

Y es NH;

Ar es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, indolilo, oxazolilo, benzo[b]tienilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, piridilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, y naftalenilo;

5 donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇;

10 Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R³ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

15 X es CR⁶ o N;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

20 R⁰ es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquilo C₃₋₇, pirazolilo y pirrolidinilo; donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos halo; y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

25 En una realización, la presente invención se refiere a novedosos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Ar;

con la condición, sin embargo, de que R¹ sea alquilo C₁₋₄ o Ar cuando L es un enlace covalente;

R² es hidrógeno, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidro-2H-piranilo, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquil C₁₋₄oxi y NR⁷R⁸;

30 Z es metileno o 1,2-etanodiilo, donde metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;

L es un enlace covalente, 1,2-ciclopropanodiilo, alcanodiilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piranilo, fenilo y alquil C₁₋₄oxialquilo C₁₋₄, o alcanodiilo C₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiilo C₂₋₆;

35 Ar es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, indolilo, oxazolilo, benzo[b]tienilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, piridilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, y naftalenilo;

40 donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇;

45 Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R³ es hidrógeno o halo;

R⁴ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

X es CR⁶ o N;

50 R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁸ es alquilo C₁₋₄;

55 R⁰ es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquilo C₃₋₇, pirazolilo y pirrolidinilo; donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos halo; y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

60 En una realización, la presente invención se refiere a novedosos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ es hidrógeno, terc-butilo o Ar;

con la condición, sin embargo, de que R¹ sea terc-butilo o Ar cuando L es un enlace covalente;

R² es hidrógeno, fenilo, ciclopropilo, tetrahidro-2H-piranilo, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquil C₁₋₄oxi y NR⁷R⁸;

65 Z es metileno o 1,2-etanodiilo, donde metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes metilo;

L es un enlace covalente, 1,2-ciclopropanodiilo, alcanodiilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piraniilo, fenilo y alquil C₁₋₄oxialquilo C₁₋₄, o alcanodiilo C₁₋₃ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiilo C₂₋₆;

Ar es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, indolilo, oxazolilo, benzo[b]tienilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, piridilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, y naftalenilo;

donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en Br, Cl, F, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en F, alquil C₁₋₄oxi y ciclopropilo, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en F y ciclopropilo;

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes F;

R³ es hidrógeno o Cl;

R⁴ es hidrógeno, Cl, metilo o etilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

X es CR⁶ o N;

R⁶ es hidrógeno o metilo;

R⁷ es hidrógeno o metilo;

R⁸ es metilo;

R⁰ es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquilo C₃₋₇, pirazolilo y pirrolidinilo; donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos halo;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a novedosos compuestos de Fórmula (I), donde se aplica una o más de las siguientes restricciones:

(a) R¹ es Ar;

(b) R² es fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidro-2H-piraniilo, tetrahidro-2H-tiopianilo, piperidinilo, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquil C₁₋₄oxi y NR⁷R⁸;

(c) Z es metileno o 1,2-etanodiilo;

(d) L es un -(CH₂)_{m-n}-Y-(CH₂)_{n-1}, alcanodiilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piraniilo, fenilo y alquil C₁₋₄oxialquilo C₁₋₄;

(e) m representa 3, 4, 5 o 6;

(f) n representa 1;

(h) Ar es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇;

(i) Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

(j) R³ es hidrógeno;

(k) R⁴ es alquilo C₁₋₄;

(l) R⁵ es hidrógeno;

(m) X es CR⁶;

(n) R⁶ es hidrógeno;

(o) R⁷ es alquilo C₁₋₄;

(p) R⁸ es alquilo C₁₋₄;

(q) R⁰ es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos halo.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde R⁰ es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquilo C₃₋₇, pirazolilo y pirrolidinilo; donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos halo.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde R⁸ es alquilo C₁₋₄.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde R² es fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidro-2H-piraniilo, tetrahidro-2H-tiopianilo, piperidinilo, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquil C₁₋₄oxi y NR⁷R⁸.

5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde R² es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquil C₁₋₄oxi y NR⁷R⁸.

10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde R² es alquilo C₁₋₄.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde R² es metilo.

15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde R² es H.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde R³ es hidrógeno o halo.

20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde Z es metileno o 1,2-etanodiilo, donde metileno está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄.

25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde m representa 3, 4, 5 o 6; en particular 3, 4 o 5; más en particular 3 o 4; incluso más en particular 3.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde n representa 1 o 2; en particular 2.

30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde R¹ es Ar.

35 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde m representa 3 o 4 y donde n representa 1 o 2; más en particular donde m representa 3 y donde n representa 2.

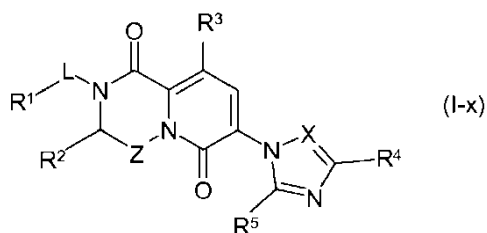
40 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde L es un enlace covalente, 1,2-ciclopropanodiilo, alcanodiilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piraniilo, fenilo y alquil C₁₋₄oxialquilo C₁₋₄, o alcanodiilo C₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiilo C₂₋₆.

45 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde Ar es indoliilo opcionalmente sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones, y donde L es un enlace covalente, 1,2-ciclopropanodiilo, alcanodiilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piraniilo, fenilo y alquil C₁₋₄oxialquilo C₁₋₄, o alcanodiilo C₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiilo C₂₋₆.

50 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde L es un enlace covalente o alcanodiilo C₁₋₆; R¹ es Ar;

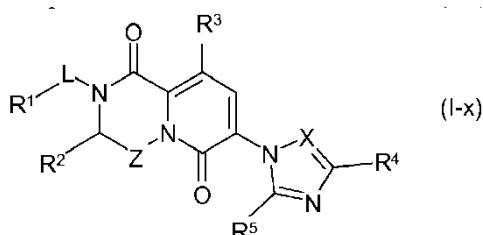
55 Ar es indoliilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇.

60 Un grupo interesante de compuestos se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) donde la posición de R³ está fija como se muestra en (I-x)



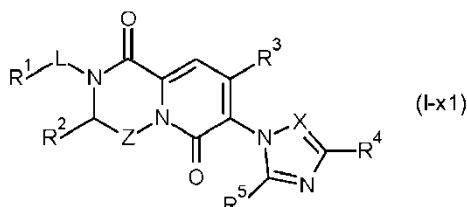
tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,
 donde todos los sustituyentes tienen el mismo significado que el definido en cualquiera de las realizaciones
 anteriores de este documento,
 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

Un grupo interesante de compuestos se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) donde la posición de R³ está
 fija como se muestra en (I-x)



tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,
 donde todos los sustituyentes tienen el mismo significado que el definido en cualquiera de las realizaciones
 anteriores o posteriores de este documento,
 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

Un grupo interesante de compuestos se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) donde la posición de R³ está
 fija como se muestra en (I-x1)



tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,
 donde todos los sustituyentes tienen el mismo significado que el definido en cualquiera de las realizaciones
 anteriores o posteriores de este documento,
 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a novedosos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas
 estereoisoméricas de los mismos, donde:

R¹ es Ar;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

Z es metileno;

L es alcanodiilo C₁₋₆, en particular metileno;

Ar es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que
 consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇;

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del
 grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno;

X es CH;

R⁰ es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquilo C₃₋₇, pirazolilo y pirrolidinilo; donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos halo; en particular R⁰ es piperidinilo;

5 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a novedosos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde:

R¹ es Ar;

10 R² es alquilo C₁₋₄; en particular metilo

Z es metileno;

L es un alcanodiilo C₁₋₆, en particular metileno;

Ar es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo;

15

R³ es hidrógeno;

R⁴ es alquilo C₁₋₄; en particular metilo;

R⁵ es hidrógeno;

X es CH;

20 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde L es alcanodiilo C₁₋₆; en particular donde L es metileno o etilideno; más en particular donde L es etilideno.

25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde L es metileno.

30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde R² es metilo y L es etilideno o metileno; en particular donde R² es metilo y L es etilideno.

35 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde R² es alquilo C₁₋₄ y L es alcanodiilo C₁₋₆.

40 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde L es un enlace covalente, -(CH₂)_{m-n}-Y-(CH₂)_n, 1,2-ciclopropanodiilo, alcanodiilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piraniilo, fenilo y alquil C₁₋₄oxialquilo C₁₋₄, o alcanodiilo C₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiilo C₂₋₆; en particular donde L es un enlace covalente, -(CH₂)_{m-n}-Y-(CH₂)_n, 1,2-ciclopropanodiilo, o alcanodiilo C₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiilo C₂₋₆; más en particular donde L es un enlace covalente, -(CH₂)_{m-n}-Y-(CH₂)_n, o 1,2-ciclopropanodiilo.

45 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde Ar es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en indolilo, oxazolilo, benzo[b]tienilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, piridilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, y naftalenilo; donde dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇.

55 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde Ar es indolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇.

60 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde Ar es indolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇.

65

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde R² es fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidro-2H-piraniolo, tetrahidro-2H-tiopiraniolo, piperidinilo, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquil C₁₋₄oxi y NR⁷R⁸.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde R² es metilo; y donde L es un enlace covalente, 1,2-ciclopropanodiilo, alcanodiilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piraniolo, fenilo y alquil C₁₋₄oxialquilo C₁₋₄, o alcanodiilo C₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiilo C₂₋₆.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde uno o más de los siguientes grupos heterocíclicos en la definición de Ar están restringidos: indolilo está restringido a indol-3-ilo, oxazolilo está restringido a 2-oxazolilo, benzo[b]tienilo está restringido a benzo[b]tien-3-ilo, 1,3-benzodioxolilo está restringido a 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxanilo está restringido a benzodioxan-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo está restringido a 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo, piridilo está restringido a 2-piridinilo o 4-piridinilo, indanilo está restringido a indan-1-ilo o indan-2-ilo, naftalenilo está restringido a 2-naftalenilo; debe entenderse que cualquiera de estos grupos heterocíclicos puede estar sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde uno o más de los siguientes grupos heterocíclicos en la definición de R² están restringidos: tetrahidro-2H-piraniolo está restringido a tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-tiopiraniolo está restringido a tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidinilo está restringido a 1-piperidinilo o 4-piperidinilo; debe entenderse que cualquiera de estos grupos heterocíclicos puede estar sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde uno o más de los siguientes grupos heterocíclicos en la definición de R⁰ están restringidos: piperidinilo está restringido a 1-piperidinilo, morfolinilo está restringido a 1-morfolinilo, pirazolilo está restringido a 1-pirazolilo, pirrolidinilo está restringido a 1-pirrolidinilo; debe entenderse que cualquiera de estos grupos heterocíclicos puede estar sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde uno o más de los grupos heterocíclicos en las definiciones de Ar, R² y R⁰ están restringidos como se indica en las 3 realizaciones anteriores en este documento.

En una realización el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

2-([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido [1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 3,4-dihidro-2-[(3-metoxifenil)metil]-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2H-pirido [1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 3,4-dihidro-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 3,4-dihidro-2-[(3-metoxifenil)metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido [1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(fenilmetil)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[(3,4-diclorofenil)metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido [1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (R o S; enantiómero A (SFC-MS)),
 3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (S o R; enantiómero B (SFC-MS)),
 3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
 2-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 3,4-dihidro-7-(5-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(fenilmetil)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[(3,4-diclorofenil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-pirido[1,2-a][1,4]diazepina-1,7-diona,
 2-[(3,4-diclorofenil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-8-(5-metil-1H-imidazol-1-il)-pirido[1,2-a][1,4]diazepina-1,7-diona,
 2-[2-(4-clorofenil)etil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3S)-2-[(3,4-diclorofenil)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(3,4-diclorofenil)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[[4'-fluoro-2'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-3-il]metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-(2-ciclopropilmetil)-3,4-dihidro-7-(2-propil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,

- 2-(ciclopropilmetil)-3,4-dihidro-7-(2-propil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(2-metilfenil)metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[(4-fluoro-2-metilfenil)metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
5 2-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(2-metilfenil)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[(3-ciclopropilfenil)metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[3-(4-morfolinil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-(4-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
10 3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[3-(1-piperidinil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[2-(1-piperidinil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[2-
15 metil-3-(1-piperidinil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[4-metil-3-(1-piperidinil)fenil]metil]-2H-pirido [1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(2-metilfenil)metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[(3,4-diclorofenil)metil]-3,4-dihidro-3-(1-metiletil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[2-(4-clorofenil)ciclopropil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (TRANS),
20 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[3-(1-piperidinil)-fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-
diona,
(3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[4-metil-3-(1-piperidinil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-
diona.HCl,
25 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[4-metil-3-(1-piperidinil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-
diona,
2-([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)-3,4-dihidro-7-(1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)-3,4-dihidro-7-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-
30 diona,
2-([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)-7-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)-9-cloro-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[(3-clorofenil)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[(3-clorofenil)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
35 2-(2-ciclohexiletil)-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[(3-clorofenil)metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[1-(2-metilfenil)-ciclopropil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-
diona,
3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[2-metil-4-(trifluorometoxi)-fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
40 2-[(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-
diona,
2-[(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-
diona,
2-[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
45 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-
diona,
2-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[3-(trifluorometoxi)-fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-
diona,
50 3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[6-metil-2-naftalenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
55 3,4-dihidro-2-[[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)etil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[[5-(4-clorofenil)-2-oxazolil]metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-(4,4-dimetilpencil)-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
3,4-dihidro-2-[2-(1H-indol-3-il)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
60 3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-
diona,
2-[1-(2,3-diclorofenil)etil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[1-(3,4-diclorofenil)etil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[(3,4-diclorofenil)metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-fenil-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
65 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[4-(trifluorometil)-fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-3-ciclopropil-2-[(3,4-diclorofenil)metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,

- (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[2,3-dihidro-4-(trifluorometil)-1H-inden-1-il]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
- 5 (3R)-3,4-dihidro-2-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3S)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-(metoximetil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
- 10 (3R)-2-[[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-3,4-dihidro-2-[[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[1-(2,3-diclorofenil)etil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (R o S),
2-[1-(2,3-diclorofenil)etil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (S o R),
15 2-[1-(3,4-diclorofenil)etil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (R o S),
2-[1-(3,4-diclorofenil)etil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (S o R),
(3R)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3-etil-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3-etil-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
- 20 (3R)-2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[[3,4-diclorofenil]metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
- 25 3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[1,2,3,4-tetrahidro-7-(trifluorometil)-1-naftalenil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[1,2,3,4-tetrahidro-5-(trifluorometil)-1-naftalenil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
- 30 2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fenilmetil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[[3,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-3-metil-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
- 35 (3R)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-3-metil-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-pirido[1,2-a][1,4]diazepina-1,7-diona,
(3S)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
- 40 (3S)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-3-(metoximetil)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3S)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-3-(hidroximetil)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
- 45 (3R)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3-[(dimetilamino)metil]-7-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3S)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-(hidroximetil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
- 50 2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil](tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3,4-dimetil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (CIS),
2-[[2,3-diclorofenil]metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
- 55 (3R)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-[(metilamino)metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
- 60 (3R)-2-[[3-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[[3-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
(3R)-3,4-dihidro-3-metil-2-[[3-(1-metiletoxi)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
- 65 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-2-[[3-(1-metiletoxi)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,

- (3R)-2-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 5 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
 (3R)-2-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 10 (3R)-2-[[4-cloro-3-(1-piperidinil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[3-(etoximetil)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona;
 15 (3R)-2-[[3-(etoximetil)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[3-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 20 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[3-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
 (3R)-3,4-dihidro-2-[[4-metoxi-2-metil-5-(1-metiletil)fenil]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3,4-dihidro-2-[[4-metoxi-2-metil-5-(1-metiletil)fenil]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
 25 2-[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metoxietil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3,4-dimetil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (CIS A (SFC-MS)),
 2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3,4-dimetil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (CIS B (SFC-MS)),
 30 (3R)-2-[[2-cloro-5-(4-metil-1-piperidinil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[2-cloro-5-(4-metil-1-piperidinil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
 35 (3R)-2-[[2-cloro-5-[4-(trifluorometil)-1-piperidinil]fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[2-cloro-5-[4-(trifluorometil)-1-piperidinil]fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
 (3R)-2-[[2-cloro-5-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 40 (3R)-2-[[2-cloro-5-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
 (3R)-2-[[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 45 (3R)-2-[[3-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[3-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
 2-[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
 50 (1R o 1S, 3R) (diastereómero A (SFC-MS)),
 2-[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
 (1S o 1R, 3R) (diastereómero B (SFC-MS)),
 (3R)-2-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 55 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[4-metil-3-(1H-pirazol-1-il)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[4-metil-3-(1H-pirazol-1-il)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
 (3R)-2-[(3-bromobenzo[b]tien-5-il)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 60 (3R)-2-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
 65 2-[[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]ciclopropil]metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, y

- (3R)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-7-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-3-metil-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-metiletil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[3-(1-piperidinil)-4-(trifluorometil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona sal HCl,
5 2-[[1-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil]metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
10 2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-(1-hidroxietil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[3-(2,2,2-trifluoroetoksi)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
(3R)-2-[(5-clorobenzob[ti]en-3-il)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
15 2-[[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]ciclobutil]metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[[4-cloro-2-fluoro-5-(1-metiletoxi)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
20 (3R)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3,8-dimetil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
3,4-dihidro-2-[[3-(1-metiletoxi)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-9-cloro-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
25 (3R)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-9-fluoro-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-8-bromo-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
30 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-2-[2-[3-(1-metiletoxi)-5-(trifluorometil)fenil]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
(3R)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
35 (1RS, 3R),
(3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona sal HCl,
(3R)-2-[[3-bromo-5-(trifluorometoksi)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
40 (3R)-2-[[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]ciclopropil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
(3R)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-8-cloro-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
3,4-dihidro-2-[1-[3-metoksi-5-(trifluorometil)fenil]etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R).HCl,
45 3,4-dihidro-2-[1-[3-metoksi-5-(trifluorometil)fenil]etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R).HCl,
3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[1-[3-(trifluorometoksi)fenil]etil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R).HCl,
50 3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[1-[3-(trifluorometoksi)fenil]etil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R).HCl,
(3R)-2-[[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
2-[1-[3-etoksi-5-(trifluorometil)fenil]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R).HCl,
55 2-[1-[3-etoksi-5-(trifluorometil)fenil]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R).HCl,
3,4-dihidro-2-[1-[3-metoksi-5-(trifluorometil)fenil]propil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R).HCl,
60 3,4-dihidro-2-[1-[3-metoksi-5-(trifluorometil)fenil]propil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R).HCl,
(3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[3-(trifluorometoksi)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
(3R)-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometoksi)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
65 (3R)-2-[(5-cloro-1H-indol-3-il)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,

- (3R)-2-[(5-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[1-[3-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R).HCl,
- 5 2-[1-[3-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R).HCl,
- (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[3-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
- 10 (3R)-2-[(3,4-difluorofenil)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-3,4-dihidro-2-[(3-metoxifenil)metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[(3,5-diclorofenil)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R; diastereómero A (SFC-MS)),
- 15 2-[1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R; diastereómero B (SFC-MS));
(3R)-3,4-dihidro-3-metil-2-[[2-(1-metiletoxi)-6-(trifluorometil)-4-piridinil]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
- 20 2-[1-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R).HCl,
2-[1-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R).HCl,
- (3R)-2-[(6-bromo-1H-indol-3-il)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
25 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(fenilmetil)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[(6-cloro-1H-indol-3-il)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[(6-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
30 (3R)-2-[(6-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(2-feniletil)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
2-[1-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1RS, 3R).HCl,
- 35 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (R o S; enantiómero A (SFC-MS)),
2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (S o R; enantiómero B (SFC-MS)),
2-[2,3-dihidro-6-(trifluorometil)-1H-inden-1-il]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),
2-[2,3-dihidro-6-(trifluorometil)-1H-inden-1-il]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R),
40 2-[1-(5-cloro-6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R),
2-[1-(5-cloro-6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),
45 2-[1-(5-cloro-6-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R),
2-[1-(5-cloro-6-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),
50 2-[1-(5-cloro-6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R),
(3R)-2-[[6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indol-3-il]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-3,4-dihidro-2-[(7-yodo-1H-indol-3-il)metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
55 2-[1-(5-cloro-1-etil-6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),
2-[1-[5-cloro-6-fluoro-1-(1-metiletil)-1H-indol-3-il]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R),
2-[1-[5-cloro-6-fluoro-1-(1-metiletil)-1H-indol-3-il]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),
60 (3R)-2-[(5-cloro-6-fluoro-1H-indol-3-il)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[(5-cloro-6-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
(3R)-2-[(6-bromo-1-fenil-1H-indol-3-il)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
65 2-[1-(5-cloro-6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (R o

- S; enantiómero A (SFC-MS)),
 2-[1-(5-cloro-6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (S o R; enantiómero B (SFC-MS)),
 2-[1-(5-cloro-6-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (R o S; enantiómero A (SFC-MS)),
 2-[1-(5-cloro-6-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (S o R; enantiómero B (SFC-MS)),
 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[1,2-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[1-etil-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3,4-dihidro-2-[[5-metoxi-1H-indol-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3,4-dihidro-2-[[6-metoxi-1H-indol-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R),
 2-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),
 (3R)-2-[2-(5-cloro-2-metoxifenil)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[2-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[2-(2,3-diclorofenil)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
 (3R)-2-[2-(2,5-diclorofenil)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]etil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[1-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[1-etil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3,4-dihidro-2-[[5-metoxi-1-(1-metiletil)-1H-indol-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[1-(5-cloro-7-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R),
 2-[1-(5-cloro-7-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),
 2-[1-(5-cloro-7-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),
 (3R)-2-[[1-etil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[1-(5-cloro-7-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R),
 2-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (S o R; enantiómero A (SFC-MS)),
 2-[1-(3,5-diclorofenil)etil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (R o S; enantiómero B (SFC-MS)),
 2-[1-(5-cloro-1-etil-7-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R),
 2-[1-(5-cloro-1-etil-7-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),
 2-[1-[1-etil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R),
 2-[1-[1-etil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),
 3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R),
 3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),

- 3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[1-[5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R),
 3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[1-[5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),
 5 (3R)-2-[[7-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[7-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 10 (3R)-2-[[6-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[5-bromo-6-fluoro-1H-indol-3-il]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[6-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 15 (3R)-2-[[5-bromo-6-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[1-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R),
 20 2-[1-[1-etil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),
 (3R)-2-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metilbencil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
 (3R)-2-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metilbencil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 25 (3R)-2-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-7-(1H-imidazol-1-il)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[5-ciclopropil-6-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[6-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 30 2-[1-(5-cloro-1-etil-1H-indol-3-il)etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),
 2-[1-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R),
 35 2-[1-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),
 2-[[1-etil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R),
 (3R)-2-[[5-ciclopropil-1-metil-1H-indol-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 40 (3R)-2-[[5-ciclopropil-1-etil-1H-indol-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[1-(5-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),
 45 2-[1-(5-cloro-1-etil-1H-indol-3-il)etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S, 3R),
 (3R)-2-[[1-etil-5-metil-1H-indol-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[6-cloro-1-etil-5-metoxi-1H-indol-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 50 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[5-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 55 2-[[5,6-dicloro-1-metil-1H-indol-3-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[5,6-dicloro-1-metil-1H-indol-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 60 2-[1-(5-cloro-6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),
 (3R)-2-[[5-fluoro-7-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[5-fluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 65 2-[[5,7-dicloro-1-metil-1H-indol-3-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[[5,7-dicloro-1H-indol-3-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,

- (3R)-2-[[5-fluoro-1-metil-7-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 5 2-[[6-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[[1-etil-6-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 10 2-{1-[6-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S; enantiómero A (SFC-MS)),
 2-{1-[6-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R; enantiómero B (SFC-MS)),
 2-{1-[6-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S; enantiómero A (SFC-MS)),
 15 2-{1-[6-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R; enantiómero B (SFC-MS)),
 (3R)-2-[(6-cloro-5-metoxi-1H-indol-3-il)metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[5-metil-1H-indol-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 20 (3R)-2-[(5,6-dicloro-1H-indol-3-il)metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(5-ciclopropil-1H-indol-3-il)metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(5-cloro-4-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 25 (3R)-2-[[4-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S; enantiómero A (SFC-MS)),
 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R; enantiómero B (SFC-MS)),
 30 2-{1-[1-etil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S; enantiómero A (SFC-MS)),
 2-{1-[1-etil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R; enantiómero B (SFC-MS)),
 35 2-[1-(5-cloro-6-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),
 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{1-[5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{1-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 40 2-[[5,6-dicloro-1H-indol-3-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[[6-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-{1-[6-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 45 2-{1-[6-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-{1-[1-etil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 50 (3R)-2-[[5-fluoro-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[4-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 55 (3R)-2-[(5-cloro-4-fluoro-1H-indol-3-il)metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[1-(5-cloro-1-etil-1H-indol-3-il)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1R o 1S; enantiómero A (SFC-MS)),
 2-[1-(5-cloro-1-etil-1H-indol-3-il)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R; enantiómero B (SFC-MS)),
 60 tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,
 y las bases libres, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

- 65 (3R)-2-[[3,4-diclorofenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3-etil-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-

diona.HCl,

(3R)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,

(3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[4-metil-3-(1-piperidinil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,

(3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[4-metil-3-(1-piperidinil)fenil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,

2-([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, y

(3R)-2-[[3-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.HCl,

tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

y las bases libres, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es (3R)-2-[[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

2-[1-[1-etil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),

2-[1-(5-cloro-1-etil-7-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),

tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

y las bases libres, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

2-[1-(5-cloro-1-etil-6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R) (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,

tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

y las bases libres, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

Todas las posibles combinaciones de las realizaciones interesantes indicadas anteriormente se consideran englobadas dentro del alcance de esta invención.

Preparación de los compuestos

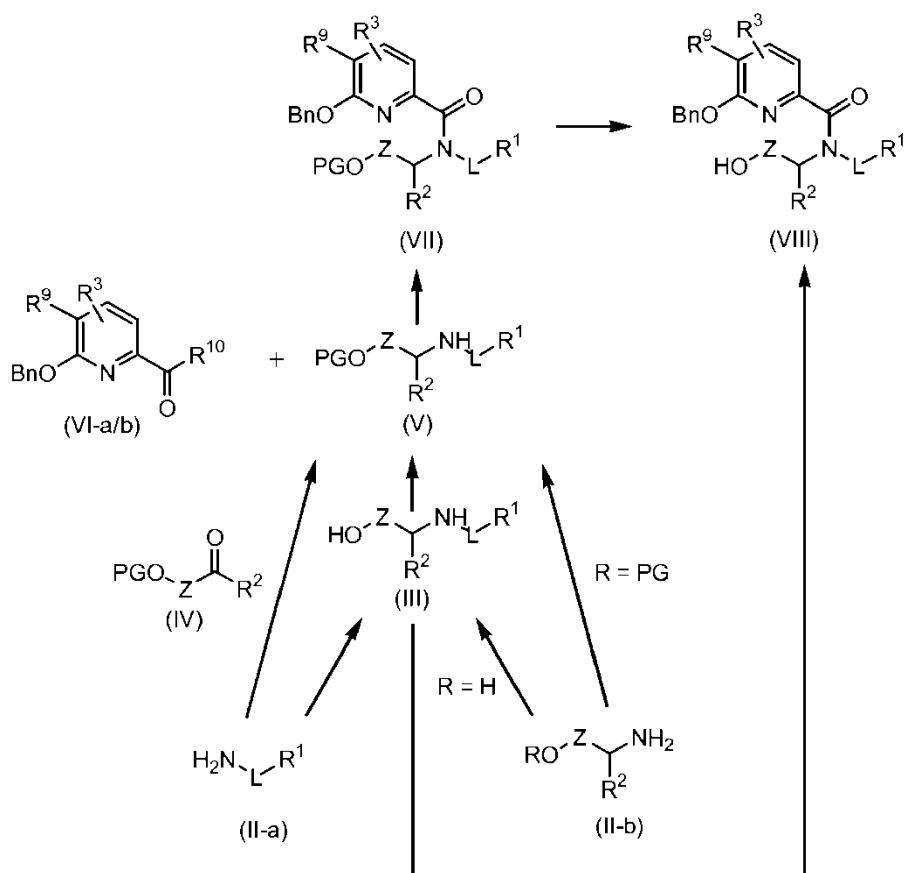
La presente invención también abarca procesos para la preparación de compuestos de Fórmula (I), intermedios y subgrupos de los mismos. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, o carboxilo, cuando éstos se desean en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Pueden usarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica convencional, por ejemplo, véase, T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1999.

Los compuestos de Fórmula (I) y los subgrupos de los mismos pueden prepararse mediante una sucesión de etapas como se describe a continuación y como se describe en los ejemplos específicos. Se preparan, generalmente, a partir de materiales de partida que están disponibles en el mercado o se preparan por medios convencionales obvios para los expertos en la materia. Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse usando procesos sintéticos convencionales habitualmente usados por los expertos en la materia de química orgánica.

Los expertos en la materia comprenderán que en algunas reacciones puede usarse calentamiento por microondas en lugar de calentamiento convencional para acortar el tiempo global de reacción.

La preparación general de algunos ejemplos típicos se muestra a continuación. Todas las variables se definen como se han mencionado anteriormente en este documento salvo que se indique otra cosa.

Procedimientos experimentales - Esquema 1



Esquema 1

Procedimiento experimental 1

5 Puede prepararse un intermedio de fórmula (III), donde todas las variables se definen como se describe en el alcance de la invención, mediante sustitución nucleófila mediante un intermedio de fórmula (II-a) sobre un electrófilo apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, tal como, por ejemplo, un yoduro de alquilo, con métodos conocidos para los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, calentamiento a reflujo de la mezcla de nucleófilo y electrófilo en presencia o ausencia de disolvente. Una atmósfera inerte puede potenciar el resultado de la reacción.

15 Como alternativa, el intermedio (III) puede obtenerse por aminación reductora, partiendo del aminoalcohol apropiado (II-b), en presencia del compuesto carbonilo deseado, tal como, por ejemplo, una cetona o un aldehído. La reacción puede realizarse típicamente en presencia de un disolvente adecuado, tal como MeOH (metanol) y un agente reductor, tal como NaBH_4 (borohidruro sódico) o NaCNBH_3 (cianoborohidruro sódico). Pre-agitar de la mezcla en ausencia del agente reductor en calentamiento, y la posterior adición del agente reductor a temperatura inferior, puede potenciar el resultado de la reacción.

20 Como alternativa, el intermedio (III) puede obtenerse por manipulación de cualquier precursor adecuado por métodos conocidos para los expertos en la materia, tales como reducción del α -aminoácido correspondiente, por ejemplo, usando de borano-sulfuro de metilo en presencia de un disolvente adecuado, tal como THF (tetrahidrofurano). Pre-enfriar la mezcla de reacción, seguido de calentamiento después de la adición de todos los reactivos, puede potenciar el resultado de la reacción.

25 Procedimiento experimental 2

30 Puede obtenerse un intermedio de fórmula (V), donde todas las variables se definen como se describe en el alcance de la invención, mediante protección de la funcionalidad alcohol del intermedio (III). La protección puede ser, por ejemplo, una sililación, que puede realizarse en presencia de un disolvente adecuado, tal como DCM (diclorometano), un aditivo, tal como imidazol, y un agente de sililación, tal como TBSCl (cloruro de terc-butildimetilsililo) o TMSCl (cloruro de trimetilsililo), siguiendo condiciones convencionales conocidas para los expertos en la materia.

Como alternativa, el intermedio (V) puede obtenerse por aminación reductora de una amina apropiada (II-a) con un intermedio carbonilo tal como (IV), donde, por ejemplo, PG (el grupo protector) puede ser terc-butildimetilsililo. Las condiciones típicas implican agitación de los reactivos en un disolvente adecuado, tal como DCE (1,2-dicloroetano), en presencia de un agente reductor, tal como NaBH(OAc)₃ (triacetoxiborohidruro sódico).

5 Los expertos en la materia apreciarán que el intermedio (V) también puede obtenerse mediante condiciones convencionales de aminación reductora, partiendo de un intermedio de estructura (II-b), donde R es el grupo protector deseado (PG).

10 Procedimiento experimental 3

Puede obtenerse un intermedio de fórmula (VII), donde PG es un grupo protector; y todas las demás variables se definen como se describe en el alcance de la invención, mediante acilación del intermedio (V) con un intermedio de estructura (VI), donde R⁹ es hidrógeno o bromo; R¹⁰ es hidroxilo o cloro.

15 La estructura (VI) se nombra por la presente (VI-a) cuando R¹⁰ es hidroxilo, y (VI-b) cuando R¹⁰ es un cloro. La acilación usando el intermedio (VI-a) puede realizarse, por ejemplo, en condiciones clásicas de síntesis peptídica. Típicamente, la reacción requiere agitación de los materiales de partida (V) y (VI-a) en presencia de una base, tal como DIPEA (diisopropiletilamina) y un reactivo de acoplamiento peptídico, tal como HBTU (O-benzotriazol-
20 *N,N,N',N'*-tetrametil-uronio-hexafluorofosfato), en un disolvente adecuado, tal como DMF (*N,N*-dimetilformamida).

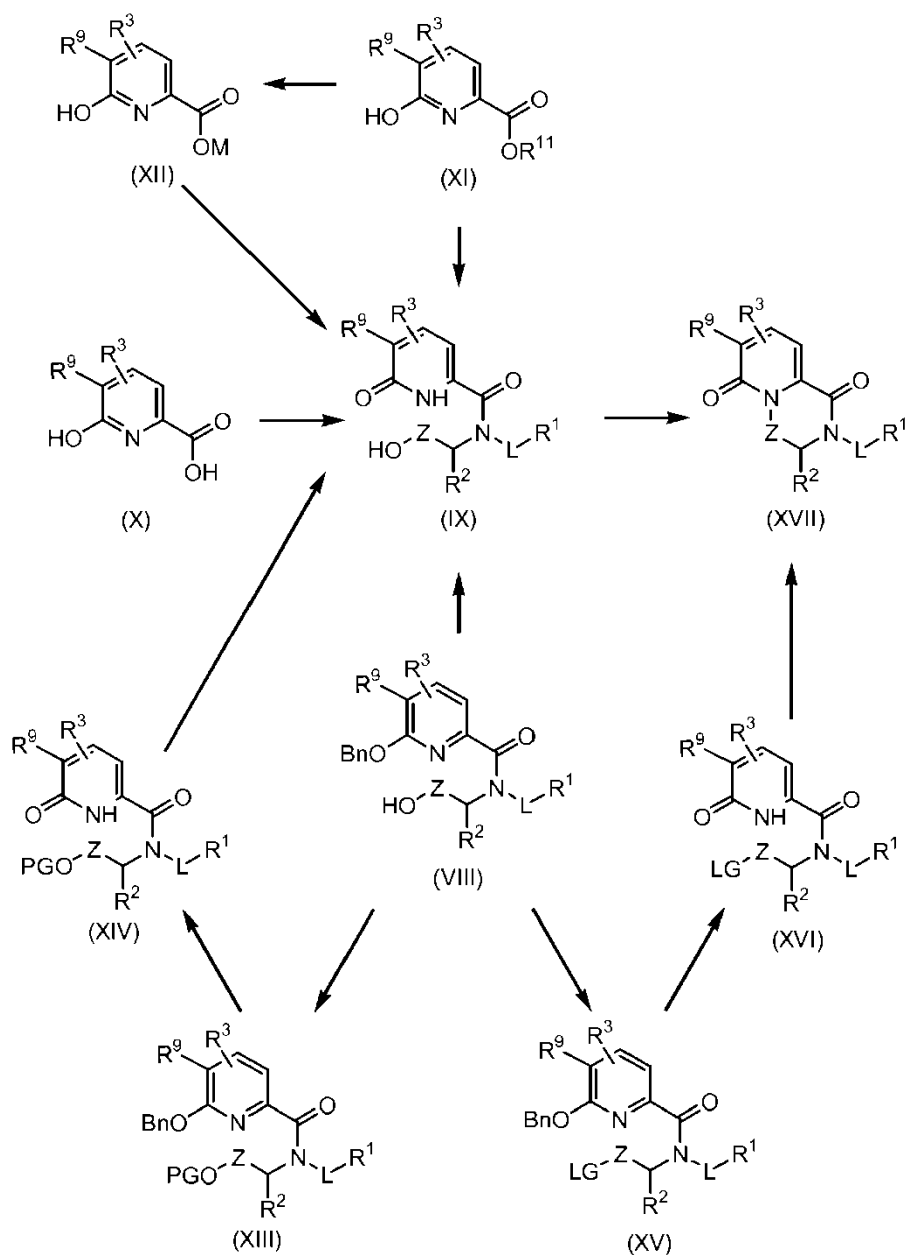
Como alternativa, la acilación puede conseguirse haciendo reaccionar el intermedio (V) con un intermedio de fórmula (VI-b). La reacción puede realizarse, por ejemplo, agitando los materiales de partida en presencia de una base, tal como DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como DMF.

25 Procedimiento experimental 4

Puede obtenerse un intermedio de fórmula (VIII), donde R⁹ es hidrógeno o bromo; y todas las demás variables se definen como se describe en el alcance de la invención, por desprotección del intermedio (VII), por métodos conocidos para los expertos en la materia. En el caso de un grupo protector sililo, por ejemplo, un método convencional sería tratamiento del intermedio (VII), disuelto en un disolvente adecuado, tal como THF, con una fuente de fluoruro, tal como TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio).

35 Como alternativa, puede obtenerse un intermedio de fórmula (VIII) por acilación directa de una estructura adecuada de aminoalcohol (III) con un ácido de estructura (VI-a). La reacción puede realizarse, por ejemplo, en condiciones de acoplamiento peptídico, en presencia de una base, tal como DIPEA, y un reactivo de acoplamiento peptídico, tal como HBTU, en un disolvente adecuado, tal como DMF.

40 **Procedimientos experimentales - Esquema 2**



Esquema 2

Procedimiento experimental 5

5 Puede obtenerse un intermedio de fórmula (IX), donde R^9 es hidrógeno o bromo; y todas las demás variables se definen como se describe en el alcance de la invención, por desbencilación del intermedio (VIII), usando métodos convencionales conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, la bencilación puede conseguirse agitando una solución de intermedio (VIII) en un disolvente adecuado, tal como MeOH o MeOH/THF, y en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como Pd al 10 %/C (paladio sobre carbono), en atmósfera de hidrógeno.

10 Como alternativa, el intermedio (IX) puede obtenerse por síntesis de amida partiendo de un éster adecuado, tal como el intermedio (XI), donde R^{11} es, por ejemplo, un grupo metilo. Las condiciones típicas implican agitación de una solución del éster en un disolvente adecuado, tal como MeOH, en presencia de un aminoalcohol deseado de estructura (III) a reflujo. Como alternativa, partiendo también del intermedio (XI), puede obtenerse el intermedio (IX) usando un método de 2 etapas. En primer lugar, puede saponificarse el éster (XI) para dar el intermedio (XII), donde M es un metal. La reacción puede realizarse, por ejemplo, añadiendo un hidróxido, tal como LiOH (hidróxido de litio), a una solución de éster (XI) en un disolvente polar adecuado o en una mezcla de disolventes miscibles de los cuales uno es muy polar, tal como THF y agua. Calentar la mezcla de reacción puede potenciar el resultado de la reacción.

15 En la segunda etapa, puede hacerse reaccionar el intermedio (XII) con un aminoalcohol de estructura (III), para producir el intermedio (IX). Típicamente, pueden aplicarse condiciones de acoplamiento peptídico, tales como

20

agitación del material de partida, disuelto en un disolvente adecuado, tal como DMF, en presencia de un agente de acoplamiento peptídico, tal como HBTU. Los expertos en la materia apreciarán que cuando está presente una base, tal como DIPEA, en la mezcla, la reacción produce directamente el intermedio ciclado (XVII). Calentar la mezcla de reacción puede potenciar el resultado de la reacción.

Como alternativa, el intermedio (IX) puede obtenerse partiendo de ácido (X), usando, por ejemplo, condiciones convencionales de acoplamiento peptídico, tales como agitación del intermedio (X) y el aminoalcohol deseado (III), disueltos en un disolvente adecuado, tal como DMF, en presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico, tal como HBTU.

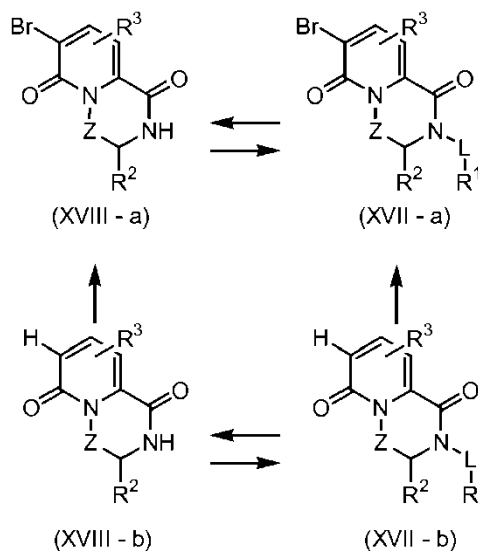
Como alternativa, el intermedio (IX) puede obtenerse usando una síntesis de 3 etapas partiendo del intermedio (VIII). En primer lugar, puede protegerse la funcionalidad de alcohol libre usando métodos convencionales de protección, tales como, por ejemplo, acilación en el éster. Las condiciones típicas serían, por ejemplo, tratamiento del intermedio (VIII) con un agente de acilación adecuado, tal como una combinación de anhídrido acético y DMAP (dimetilaminopiridina), en presencia de una base, tal como Et₃N (triethylamina) en un disolvente inerte adecuado, tal como DCM. El intermedio (XIII) así obtenido puede posteriormente experimentar desbencilación usando métodos convencionales de desprotección, tales como agitación en un disolvente adecuado, tal como MeOH, en atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como Pd al 10 %/C. El intermedio piridona (XIV) puede convertirse finalmente en el intermedio (IX) usando uno de los métodos de desprotección disponibles para el grupo protector elegido. En el caso de protección del alcohol como un éster, la saponificación usando una base, tal como NaOH (hidróxido sódico) en un disolvente adecuado, tal como MeOH, puede producir el alcohol libre deseado (IX). Los expertos en la materia reconocerán que este método es valioso cuando la funcionalidad alcohol presente en el intermedio (VIII) podría ser inestable en las condiciones de desbencilación.

Procedimiento experimental 6

Puede obtenerse un intermedio de fórmula (XVII), donde R⁹ es hidrógeno o bromo; y todas las demás variables se definen como se describe en el alcance de la invención, mediante ciclación intramolecular, por ejemplo, aplicando condiciones de Mitsunobu al intermedio (IX). La reacción puede realizarse tratando una solución de intermedio (IX) en un disolvente inerte y seco adecuado, tal como THF, con una especie azodicarboxilato, tal como DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo), en presencia de una fosfina, tal como trifenilfosfina, en atmósfera inerte. Puede usarse pre-enfriamiento de la solución.

Como alternativa, puede usarse un método de 3 etapas partiendo del intermedio (VIII). En primer lugar, la función hidroxilo libre en el intermedio (VIII) puede convertirse en un grupo saliente adecuado. Por ejemplo, el intermedio (XV-a), donde LG = cloro, puede obtenerse en condiciones suaves disolviendo el intermedio (VIII) en un disolvente adecuado, tal como DCM, y tratándolo con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo. Pre-enfriar la solución antes de la adición del agente de cloración puede potenciar el resultado de la reacción. El intermedio (XV) después puede experimentar desbencilación para dar el intermedio (XVI), usando métodos convencionales compatibles con la presencia del grupo saliente. En el caso del intermedio (XV-a), por ejemplo, la desbencilación puede conseguirse tratando el intermedio, disuelto en un disolvente adecuado e inerte, tal como DCM, con un ácido de Lewis tal como BBr₃ (tribromuro de boro). Pre-enfriar la mezcla de reacción antes de la adición del ácido de Lewis puede potenciar el resultado de la reacción. Los expertos en la materia apreciarán que, para algunos casos, donde R² es alquilo C₁₋₄ sustituido con alquilo C₁₋₄oxi y/o Y es O, deben considerarse métodos alternativos al sugerido, para evitar reacciones secundarias. Finalmente, el intermedio (XVI) puede procesarse en el intermedio (XVII) usando condiciones convencionales de sustitución. Por ejemplo, partiendo del intermedio (XVI-a), donde LG = cloro, puede conseguirse el cierre del anillo tratando el sustrato, disuelto en un disolvente adecuado, tal como DMF, con una base, tal como NaH (hidruro sódico). Pre-enfriar la reacción y un nivel de dilución suficientemente elevado para evitar reacciones intermoleculares, puede potenciar el resultado de la reacción.

Procedimientos experimentales - Esquema 3



Esquema 3

Procedimiento experimental 7

5 Puede obtenerse un intermedio de fórmula (XVIII-b), donde todas las variables se definen como se describe en el alcance de la invención, a partir de un intermedio de estructura (XVII-b), donde todas las variables se definen como se ha mencionado anteriormente en este documento, con la excepción del residuo -L-R¹, definido para la estructura (XVII-b) como cualquier tipo de grupo protector adecuado para un nitrógeno amídico tal como, aunque sin restricción, un grupo bencilo (L = CH₂, R¹ = fenilo) o un grupo PMB (*p*-metoxibencilo, L = CH₂, R¹ = *p*-metoxifenilo). El intermedio (XVII-b) puede convertirse en el intermedio (XVIII-b) por medio de métodos de desprotección conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, cuando L = CH₂, R¹ = fenilo, la desprotección puede conseguirse tratando el intermedio (XVII-b), disuelto en un disolvente adecuado, tal como tolueno seco, con un ácido fuerte, tal como TfOH (ácido trifluorometanosulfónico). Calentar la mezcla de reacción en agitación puede potenciar el resultado de la reacción.

Procedimiento experimental 8

20 Puede obtenerse un intermedio de fórmula (XVII-b), donde todas las variables se definen como se describe en el alcance de la invención, a partir del intermedio (XVIII-b) por medio de cualquier manipulación conocida para los expertos en la materia para la funcionalización de un nitrógeno amídico. Se presentan dos ejemplos generales:

Ejemplo 1:

25 Cuando R¹ es Ar; L es un enlace covalente; la funcionalización puede conseguirse, por ejemplo, por medio de un acoplamiento C-N catalizado con cobre. Podrían usarse condiciones convencionales, tales como agitación de una mezcla de intermedio (XVIII-b), disuelta en un disolvente adecuado, tal como DMF, en presencia de una base, tal como K₃PO₄ (fosfato de potasio), un ligando, tal como *N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina, un haluro de arilo y un catalizador de cobre, tal como CuI. Desgasificar la mezcla de reacción con un gas inerte, tal como N₂ o argón, y calentar la mezcla de reacción a altas temperaturas, tal como temperatura de reflujo, puede potenciar el resultado de la reacción.

Ejemplo 2:

35 Cuando L es una de las variables descritas en el alcance de la invención, con la excepción de L que es un enlace covalente su R¹ es Ar; y con la excepción de m y n que tienen simultáneamente el valor 3; la funcionalización puede conseguirse, por ejemplo, calentando el intermedio (XVIII-b), disuelto en un disolvente adecuado e inerte, tal como DMF, con una base, tal como NaH, seguido de la adición de un electrófilo. Pre-enfriar la mezcla de reacción puede potenciar el resultado de la reacción.

Procedimiento experimental 9

45 Puede obtenerse un intermedio de fórmula (XVIII-a), donde todas las variables se definen como se describe en el alcance de la invención, a partir de un intermedio de estructura (XVII-a), donde todas las variables se definen como se ha mencionado anteriormente en este documento, con la excepción del residuo -L-R¹, definido para la estructura (XVII-a) como cualquier tipo de grupo protector adecuado para un nitrógeno amídico tal como, aunque sin

restricción, un grupo bencilo ($L = \text{CH}_2$, $R^1 = \text{fenilo}$) o un grupo PMB (*p*-metoxibencilo, $L = \text{CH}_2$, $R^1 = p\text{-metoxifenilo}$).

5 El intermedio (XVII-a) puede convertirse en el intermedio (XVIII-a) por medio de métodos de desprotección conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, cuando $L = \text{CH}_2$, $R^1 = \text{fenilo}$, la desprotección puede conseguirse tratando el intermedio (XVII-a), disuelto en un disolvente adecuado, tal como tolueno seco, con un ácido fuerte, tal como TfOH. Calentar la mezcla de reacción en agitación puede potenciar el resultado de la reacción.

10 Como alternativa, puede obtenerse un intermedio de fórmula (XVIII-a) partiendo de un intermedio de fórmula (XVIII-b) por medio de bromación directa. Pueden usarse diferentes agentes de bromación. Por ejemplo, la reacción puede realizarse disolviendo el intermedio (XVIII-b) en una mezcla de disolventes tales como DCM/AcOH (ácido acético) y añadiendo bromo a la mezcla, o añadiendo NBS (*N*-bromosuccinimida) a una solución de intermedio (XVIII-b) en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo. La mezcla de reacción puede agitarse en calentamiento y atmósfera inerte.

15 Procedimiento experimental 10

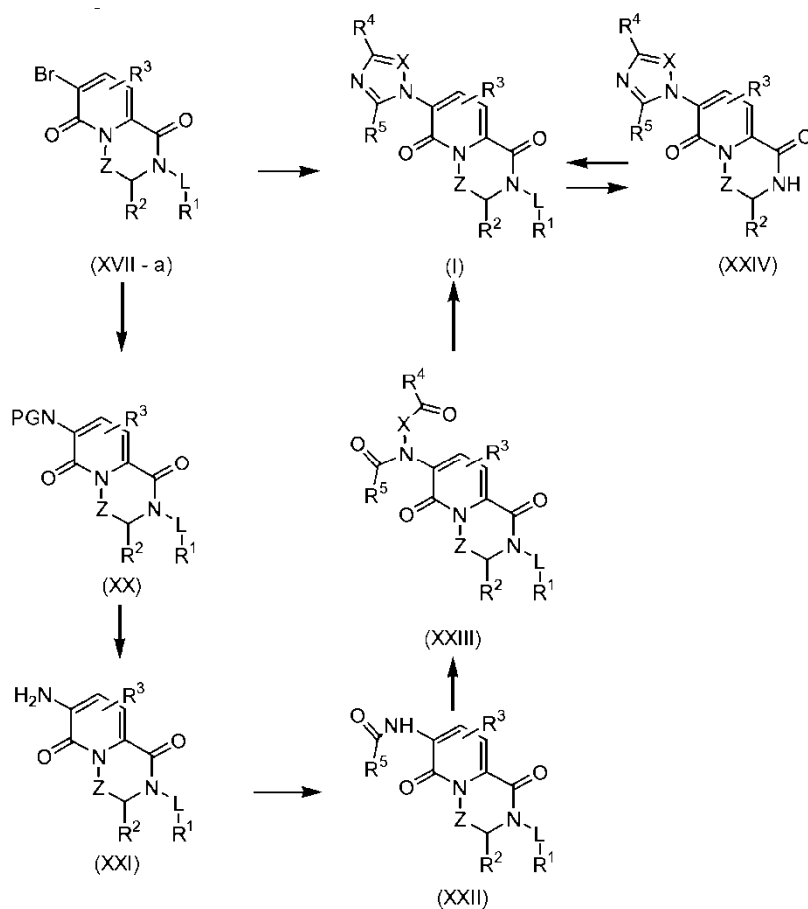
Puede obtenerse un intermedio de fórmula (XVII-a), donde todas las variables se definen como se describe en el alcance de la invención, a partir del intermedio (XVIII-a) por medio de cualquier manipulación conocida para los expertos en la materia para la funcionalización de un nitrógeno amídico. Se presenta un ejemplo general:

20 *Ejemplo 1:*

25 Cuando L es una de las variables descritas en el alcance de la invención, con la excepción de L que es un enlace covalente si R^1 es Ar; y con la excepción de m y n que tienen simultáneamente el valor 3; la funcionalización puede conseguirse, por ejemplo, tratando el intermedio (XVIII-a), disuelto en un disolvente adecuado e inerte, tal como DMF, con una base, tal como NaH, seguida de un electrófilo. Pre-enfriar la mezcla de reacción puede potenciar el resultado de la reacción.

30 Como alternativa, el intermedio (XVII-a) puede obtenerse por bromación directa del intermedio (XVII-b), por ejemplo, añadiendo bromo a una solución de intermedio (XVII-b), disuelto en una mezcla de disolventes tales como DCM/AcOH.

Procedimientos experimentales - Esquema 4



Esquema 4

Procedimiento experimental 11

5 Puede obtenerse un compuesto de fórmula (I), donde todas las variables se definen como se describe en el alcance de la invención, por ejemplo, por acoplamiento C-N catalizado con cobre. Las condiciones convencionales implican agitación del intermedio (XVII-a) en presencia de un catalizador de cobre, tal como CuI, una base, tal como Cs₂CO₃ (carbonato de cesio), el compañero de acoplamiento, tal como, por ejemplo, 4-metilimidazol, y un ligando, tal como N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina, en un disolvente adecuado, tal como DMF. Desgasificar la mezcla de reacción con un gas inerte, tal como N₂ o argón, y calentar la mezcla de reacción hasta altas temperaturas, tal como temperatura de reflujo, puede potenciar el resultado de la reacción.

15 Como alternativa, puede obtenerse un compuesto de fórmula (I), donde R⁵ está restringido a hidrógeno, por acoplamiento C-N catalizado con paladio. Típicamente, un intermedio de fórmula (XVII-a) se agita y se calienta en presencia de una base, tal como K₃PO₄, una fuente de paladio, tal como Pd₂(dba)₃ (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)), un ligando, tal como 2-di-*terc*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenilo y el imidazol deseado, en presencia de un disolvente o una mezcla de disolventes, tales como tolueno/dioxano. Premezclar el catalizador y el ligando seguido de calentamiento antes de la adición de los reactivos restantes, desgasificar la solución y calentarla puede potenciar el resultado de la reacción.

25 Como alternativa, puede obtenerse un compuesto de fórmula (I) mediante una síntesis de 5 etapas. En la primera etapa, el intermedio (XVII-a) puede convertirse en el intermedio (XX), donde PG es un grupo protector de nitrógeno mono- o divalente. Por ejemplo, cuando PG = acetilo, la reacción puede realizarse usando metodologías conocidas de acoplamiento de amida. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar acetamida con el intermedio (XVII-a) en presencia de una base, tal como K₃PO₄, una fuente de paladio, tal como Pd₂(dba)₃, un ligando, tal como (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-dil)bis[difenilfosfina] (Xantphos), en un disolvente adecuado, tal como THF seco. Desgasificar la mezcla de reacción durante la preparación con un gas inerte, tal como N₂ o argón, condiciones anhidras, y el uso de altas temperaturas, tal como temperatura de reflujo, puede potenciar el resultado de la reacción. En la segunda etapa, el intermedio (XX) puede convertirse en el intermedio de amina libre (XXI) usando cualquier método de desprotección tolerado por las otras funcionalidades presentes en la molécula. Por ejemplo, cuando PG en el intermedio (XX) = acetilo, puede usarse una hidrólisis ácida, usando por ejemplo HCl (ácido clorhídrico), en un disolvente adecuado, tal como MeOH. En la tercera etapa, el grupo amino en el intermedio (XXI) puede acilarse para dar el intermedio (XXII). Por ejemplo, si R⁵ en el compuesto (XVII) representa hidrógeno, puede obtenerse la

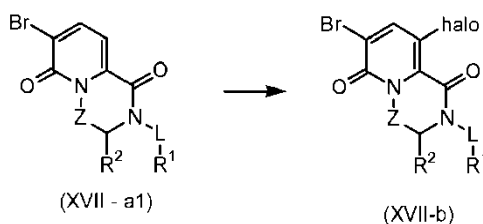
formilación del intermedio (XXI) añadiendo al intermedio (XXI), disuelto en un disolvente inerte adecuado, tal como THF, un agente de formilación, tal como una mezcla de anhídrido acético y ácido fórmico. Agitar la reacción en calentamiento puede potenciar el resultado de la reacción. En la cuarta etapa, el intermedio (XXII) puede convertirse en el precursor de ciclación (XXIII) con metodologías conocidas para los expertos en la materia y dependiendo de las funcionalidades deseadas X y R⁴. Por ejemplo, si en el compuesto (XVII) X = CH y R⁴ = alquilo, la reacción puede realizarse añadiendo la α -haloacetona deseada tal como, por ejemplo, 1-bromo-2-butanona, a una mezcla de intermedio (XXII), y una base, tal como K₂CO₃, en un disolvente adecuado, tal como DMF. Si el halógeno de la α -haloacetona es diferente de yodo, la reacción puede mejorarse por medio de una reacción de Filkenstein *in situ*, realizada añadiendo una sal de yodo, tal como KI, a la mezcla de reacción. Finalmente, el intermedio (XXIII) puede convertirse en el compuesto (I) por medio de una síntesis clásica de imidazol. El precursor diceto (XXIII) puede ciclarse en el compuesto deseado (I) en presencia de una fuente de nitrógeno, tal como acetato amónico, y un ácido, tal como AcOH. Calentar la reacción a temperatura de reflujo puede potenciar el resultado de la reacción.

Como alternativa, cuando el residuo -L-R¹ en el compuesto (I) corresponde a cualquier tipo de grupo protector adecuado para un nitrógeno amídico tal como, aunque sin restricción, un grupo bencilo (L = CH₂, R¹ = fenilo) o un grupo PMB (*p*-metoxibencilo, L = CH₂, R¹ = *p*-metoxifenilo), el compuesto puede convertirse adicionalmente mediante un método de dos etapas para generar otras estructuras que pueden describirse también con la fórmula general (I). En la primera etapa, el compuesto (I) puede convertirse en el intermedio (XXIV) por medio de métodos de desprotección conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, cuando L = CH₂, R¹ = *p*-metoxifenilo, la desprotección puede conseguirse tratando el compuesto (I), disuelto en un disolvente adecuado, tal como tolueno seco, con un ácido fuerte, tal como TfOH. Calentar la mezcla de reacción en agitación puede potenciar el resultado de la reacción. En la segunda etapa, el intermedio (XXIV) puede convertirse en un compuesto de general fórmula (I), por medio de métodos conocidos de N-funcionalización.

Por ejemplo, cuando L es una de las variables descritas anteriormente; con la excepción de L que es un enlace covalente si R¹ es Ar; y con la excepción de m y n que tienen simultáneamente el valor 3; una posibilidad sería tratar el intermedio (XXIV), disuelto en un disolvente adecuado e inerte, tal como DMF, con una base, tal como NaH, seguido de un electrófilo.

Pre-enfriar la mezcla de reacción y condiciones anhidras puede potenciar el resultado de la reacción.

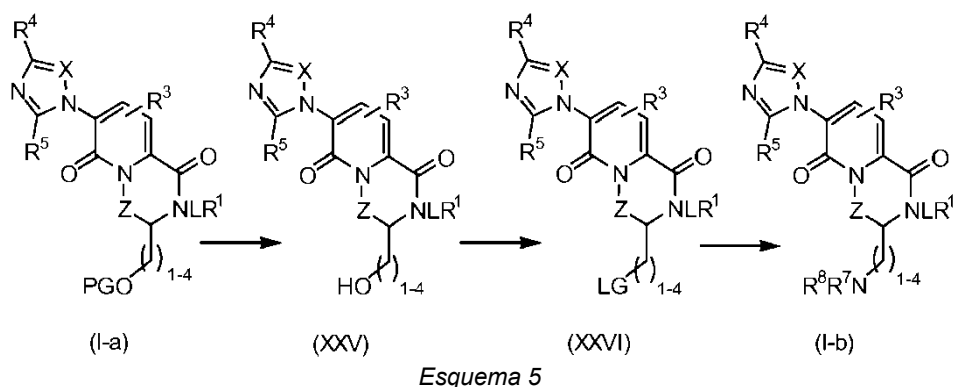
Como alternativa, el intermedio (XVII-a) donde R³ está restringido a halo (halo = Cl, Br, I), llamado por la presente intermedio (XVII-b), puede obtenerse partiendo del intermedio (XVII-a) donde R³ está restringido a hidrógeno, llamado por la presente (XVII-a1), mediante una reacción de halogenación. Por ejemplo, si halo es Cl en el intermedio (XVII-b), la reacción puede realizarse tratando el intermedio (XVII-a1), disuelto en un disolvente adecuado, tal como DMF, con una fuente de cloro, tal como NCS (*N*-clorosuccinimida).



Esquema 4a

Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) que alberga un grupo R¹ que puede experimentar manipulación adicional, podría convertirse en otros compuestos descritos también con la fórmula general (I), por medio de una o varias transformaciones químicas posteriores conocidas para los expertos en la materia. Por ejemplo, cuando R¹ = indol, el nitrógeno indólico podría experimentar metilación, por ejemplo, por tratamiento del compuesto, disuelto en un disolvente adecuado e inerte, tal como DMF, con una base, tal como NaH, seguido de un agente de metilación, tal como yodometano. Pre-enfriar la mezcla de reacción y condiciones anhidras puede potenciar el resultado de la reacción.

Procedimientos experimentales - Esquema 5



Procedimiento experimental 12

5 Puede obtenerse un compuesto de fórmula (I), donde R^2 es alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo; y todas las demás variables se definen como se describe en el alcance de la invención, llamado por la presente un compuesto de fórmula (XXV), a partir de un compuesto de estructura (I), donde R^2 está restringido a alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo protegido tal como, por ejemplo, un grupo metoxi (PG = metilo), llamado por la presente compuesto (I-a). La conversión del éter en el alcohol puede conseguirse, por ejemplo, tratando el compuesto (I-a), disuelto en un disolvente adecuado, tal como DCM, con un ácido de Lewis, tal como BBr_3 . Los expertos en la materia apreciarán que, para algunos casos, donde R^2 es alquilo C_{1-4} sustituido con alquil C_{1-4} oxi y/o Y es O, debe evitarse PG = alquilo, a causa de posibles reacciones secundarias durante la desprotección.

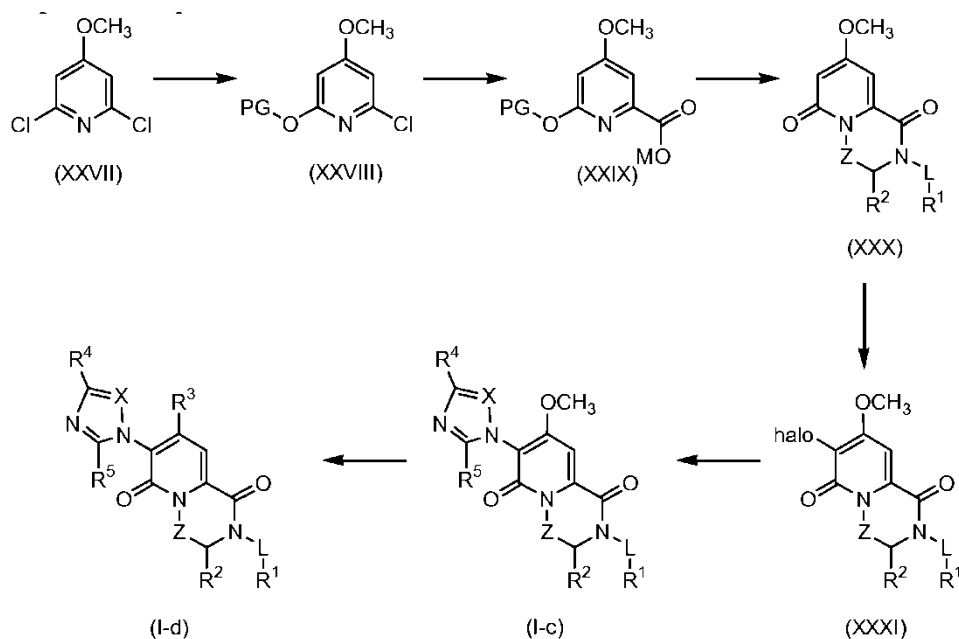
15 Procedimiento experimental 13

Puede obtenerse un intermedio de estructura (XXVI), donde R^2 es alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo saliente; y todas las demás variables se definen como se describe en el alcance de la invención, partiendo del compuesto (XXV) por medio de conversión del grupo hidroxilo en un grupo saliente, para la cual están disponibles diferentes metodologías, conocidas para los expertos en la materia. Por ejemplo, si LG = Ms (mesilato), el intermedio (XXVI) puede obtenerse tratando el compuesto (XXV), disuelto en un disolvente adecuado, tal como DCM, con una base, tal como DIPEA, y un agente adecuado de mesilación, tal como cloruro metanosulfonilo. Pre-enfriar la solución de compuesto (XXV) antes de la adición de los otros reactivos puede potenciar el resultado de la reacción.

25 Procedimiento experimental 14

Puede obtenerse un compuesto de fórmula (I), donde R^2 es alquilo C_{1-4} sustituido con NR^7R^8 ; y todas las demás variables se definen como se describe en el alcance de la invención, llamado por la presente compuesto (I-b), partiendo del intermedio (XXVI), por sustitución nucleófila usando una amina mono- o disustituida. Por ejemplo, si $R^7 = R^8 =$ metilo en el compuesto (I-b), la reacción puede realizarse añadiendo dimetilamina a una solución de intermedio (XXVI), disuelto en un disolvente adecuado, tal como DMF. Pre-enfriar la mezcla de reacción antes de la adición, seguido de calentamiento después de que la adición esté completa, puede potenciar el resultado de la reacción.

35 Procedimientos experimentales - Esquema 6

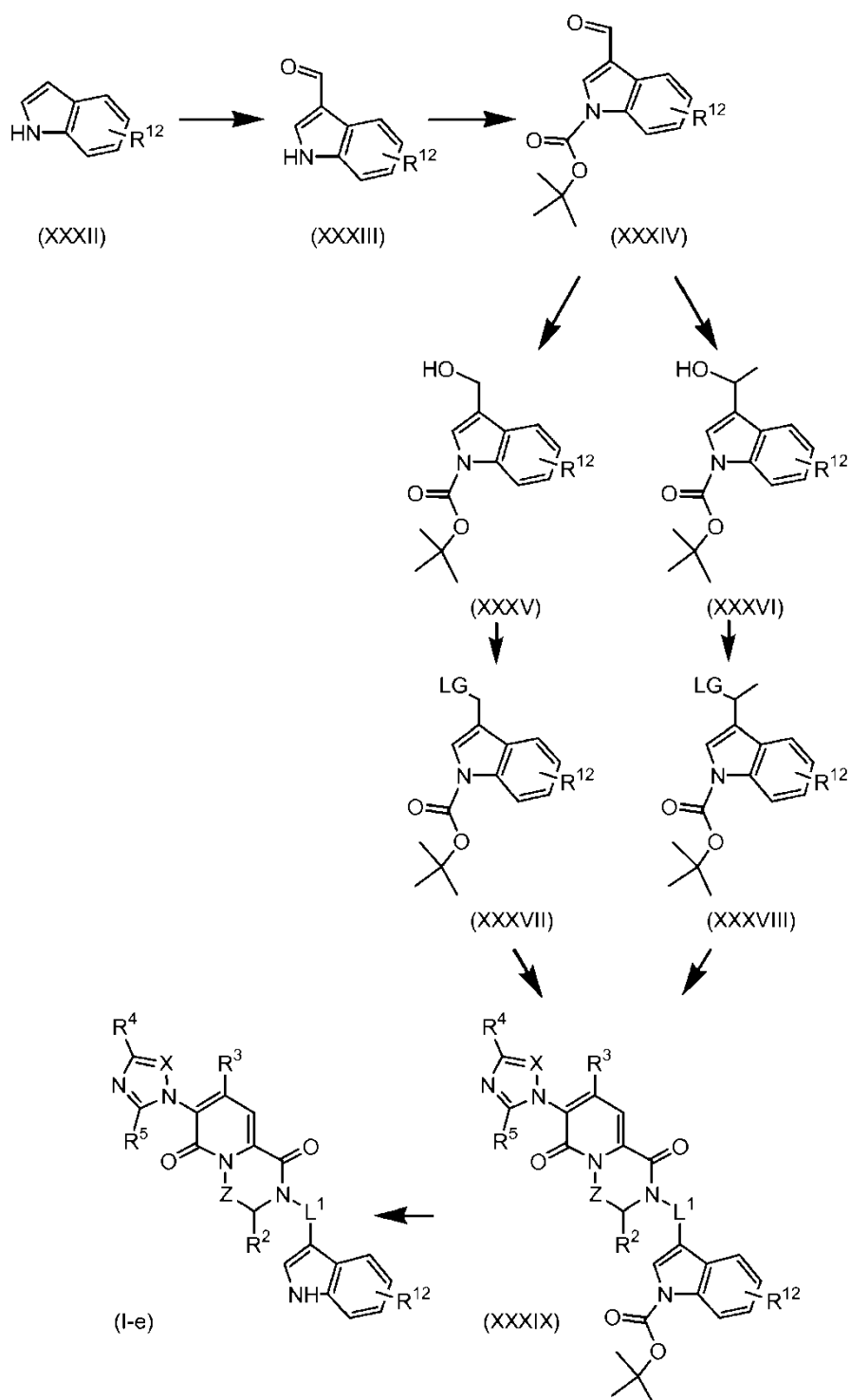


Esquema 6

Procedimiento experimental 15

- 5 Puede obtenerse un compuesto de fórmula (I-d), donde R³ es flúor, cloro o bromo; y todas las demás variables se definen como se describe en el alcance de la invención, mediante una síntesis de múltiples etapas, partiendo de la 2,6-dicloro-4-metoxipiridina (XXVII) disponible en el mercado.
- 10 En la primera etapa, uno de los átomos de cloro puede experimentar sustitución con un grupo alcoxi, siguiendo condiciones conocidas para los expertos en la materia, tales como tratamiento de la piridina sustituida (XXVII), disuelta en un disolvente inerte adecuado, tal como THF, en presencia de una base, tal como NaH, con un electrófilo adecuado. PG tiene que ser un resto que pueda retirarse posteriormente con manipulaciones simples tal como, por ejemplo, un grupo bencilo o *p*-metoxibencilo. El intermediario (XXVIII) así obtenido puede convertirse después en el
- 15 intermediario (XXIX), donde M es un metal, por medio de, por ejemplo, una reacción de acoplamiento cruzado para dar la correspondiente 2-vinil piridina: el doble enlace recién instalado después puede oxidarse, por ejemplo, usando permanganato potásico, para obtener la funcionalidad carboxilo. La sal (XXIX) después puede experimentar una serie de reacciones, en condiciones similares a las descritas en el Esquema 2, para producir la estructura bicíclica (XXX), que puede experimentar halogenación selectiva usando, por ejemplo, NIS (*N*-yodosuccinimida), para dar el
- 20 intermediario (XXXI), donde halo es un halógeno, preferiblemente yodo. En las condiciones descritas en el Esquema 4, el intermediario (XXXI) después puede convertirse en el compuesto (I-c). El resto metoxi del compuesto (I-c) después se desplaza finalmente para producir el compuesto (I-d), usando un oxiclورو de halógeno adecuado, tal como POCl₃ (oxiclورو de fósforo) en presencia de un disolvente inerte adecuado, tal como acetonitrilo.

25 Procedimientos experimentales - Esquema 7



Esquema 6

Procedimiento experimental 16

5 Puede obtenerse un compuesto de fórmula (I-e), donde R^{12} describe el patrón de sustituyentes permitido en el anillo indolilo, como se define en el alcance de la invención, o grupos de los que pueden obtenerse los sustituyentes permitidos por medio de manipulaciones simples tales como, por ejemplo, reacciones de acoplamiento cruzado o reacciones de deshalogenación; L^1 es CH_2 o $CH(CH_3)$; y todas las demás variables como se describe en el alcance de la invención, puede obtenerse mediante una síntesis de múltiples etapas, partiendo de indol (XXXII), que puede estar disponible en el mercado u obtenerse por métodos conocidos para los expertos en la materia.

En la primera etapa, el indol (XXXII) puede funcionalizarse en la posición 3 con un grupo carbonilo por medio de

métodos presentados en la bibliografía tales como, por ejemplo, una reacción de Vilsmeier-Haack, para dar el intermedio (XXXIII). El nitrógeno del indol del intermedio (XXXIII) después puede protegerse con un grupo protector, tal como un *tert*-butoxicarbonilo, en condiciones conocidas para los expertos en la materia, para dar el intermedio (XXXIV).

El grupo carbonilo en el intermedio (XXXIV) puede reducirse posteriormente en el correspondiente alcohol tratándolo con un agente reductor tal como, por ejemplo, NaBH_4 , en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, MeOH, para dar el intermedio (XXXV). El grupo alcohol en el intermedio (XXXV) después puede convertirse en un grupo saliente, mediante una reacción para la que están disponibles diferentes metodologías, conocidas para los expertos en la materia. Por ejemplo, si LG = Ms (mesilato), el intermedio (XXXVII) puede obtenerse tratando el intermedio (XXXV), disuelto en un disolvente adecuado, tal como DCM, con una base, tal como DIPEA, y un agente adecuado de mesilación, tal como cloruro de metanosulfonilo. Como alternativa, si LG = Cl, el intermedio (XXXVII) puede obtenerse tratando el intermedio (XXXV), disuelto en un disolvente adecuado, tal como DCM, en presencia de un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo. Pre-enfriar la mezcla de reacción puede potenciar el resultado de la reacción.

Como alternativa, el intermedio (XXXIV) puede tratarse con una especie organometálica tal como, por ejemplo, cloruro de metilmagnesio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como THF, para convertir el compuesto carbonilo en el intermedio (XXXVI). Pre-enfriar la mezcla de reacción puede potenciar el resultado de la reacción. El grupo alcohol en el intermedio (XXXVI) después puede convertirse en un grupo saliente, mediante una reacción para la que están disponibles diferentes metodologías, conocidas para los expertos en la materia. Por ejemplo, si LG = Ms (mesilato), el intermedio (XXXVIII) puede obtenerse tratando el intermedio (XXXVI), disuelto en un disolvente adecuado, tal como DCM, con una base, tal como DIPEA, y un agente adecuado de mesilación, tal como cloruro de metanosulfonilo. Como alternativa, si LG = Cl, el intermedio (XXXVIII) puede obtenerse tratando el intermedio (XXXVI), disuelto en un disolvente adecuado, tal como DCM, en presencia de un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo. Pre-enfriar la mezcla de reacción puede potenciar el resultado de la reacción.

El intermedio (XXXIX) puede obtenerse haciendo reaccionar el intermedio (XXIV) donde R^3 es H, con el intermedio (XXXVII) o (XXXVIII) adecuado, dependiendo del L^1 que se desee en el compuesto final. Condiciones convencionales de reacción implicarían el uso de una base, tal como NaH, en presencia de un disolvente inerte adecuado, tal como DMF. Pre-enfriar la mezcla de reacción puede potenciar el resultado de la reacción.

El intermedio protegido (XXXIX) puede convertirse finalmente en el compuesto final (I-e) por medio de condiciones convencionales de desprotección. Los expertos en la materia apreciarán que el intermedio (XXXIX), cuando R^{12} describe grupos de los cuales pueden obtenerse los sustituyentes en el anillo indolilo definidos en el alcance, por medio de manipulaciones simples, es normalmente el intermedio de elección para realizar las manipulaciones requeridas.

Los materiales de partida pueden obtenerse de forma comercial o pueden prepararse por los expertos en la materia.

Para obtener las formas de sal HCl de los compuestos, pueden usarse varios procedimientos conocidos para los expertos en la materia. En un procedimiento típico, por ejemplo, la base libre puede disolverse en DIPE o Et_2O y posteriormente, puede añadirse gota a gota una solución de HCl 6 N en 2-propanol o una solución de HCl 1 N en Et_2O . La mezcla típicamente se agita durante 10 minutos después de los cual puede retirarse el producto por filtración. La sal HCl habitualmente se seca al vacío.

Cuando sea necesario o deseado, puede realizarse una cualquiera o más de las siguientes etapas adicionales en cualquier orden: los compuestos de Fórmula (I) y cualquier subgrupo de los mismos puede convertirse en compuestos adicionales de Fórmula (I) y cualquier subgrupo de los mismos, usando procedimientos conocidos en la técnica.

Se apreciará por los expertos en la materia que, en los procesos descritos anteriormente, puede ser necesario bloquear los grupos funcionales de los compuestos intermedios por grupos protectores. En caso de bloquear grupos funcionales de compuestos intermedios por grupos protectores, pueden desprotegerse después de una etapa de reacción.

En todas estas preparaciones, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, si fuera necesario, purificarse adicionalmente de acuerdo con metodologías conocidas en líneas generales en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, trituración y cromatografía. En particular, pueden aislarse estereoisómeros de forma cromatográfica usando una fase estacionaria quiral tal como, por ejemplo, Chiralpak® AD (carbamato de amilosa 3,5 dimetilfenilo) o Chiralpak® AS, ambas adquiridas de Daicel Chemical Industries, Ltd, en Japón, o por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).

Las formas quiralmente puras de los compuestos de Fórmula (I) forman un grupo preferido de compuestos. Por lo tanto, las formas quiralmente puras de los intermedios y sus formas salinas son particularmente útiles en la preparación de compuestos quiralmente puros de Fórmula (I). También son útiles mezclas enantioméricas de los

intermedios en la preparación de compuestos de Fórmula (I) con la correspondiente configuración.

Farmacología

5 Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención modulan la actividad γ -secretasa. Los compuestos de acuerdo con la invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento de la AD, TBI, demencia pugilística, MCI, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide; preferiblemente AD.

10 Los compuestos de acuerdo con la presente invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en AD, TBI, demencia pugilística, MCI, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide.

15 Como se usa en este documento, la expresión "modulación de la actividad γ -secretasa" se refiere a un efecto sobre el procesamiento de APP por el complejo γ -secretasa. Preferiblemente se refiere a un efecto en que la tasa global de procesamiento de APP permanece esencialmente como sin la aplicación de dichos compuestos, pero en que las cantidades relativas de los productos procesados están cambiadas, más preferiblemente de tal modo que la cantidad del péptido A β 42 producido está reducida. Por ejemplo, puede producirse una especie diferente de Abeta (por ejemplo, Abeta-38 u otra especie de péptido Abeta de secuencia más corta de aminoácidos en lugar de Abeta-42) o las cantidades relativas de los productos son diferentes (por ejemplo, la relación de Abeta-40 a Abeta-42 está cambiada, preferiblemente aumentada).

25 Se ha demostrado previamente que el complejo γ -secretasa también está implicado en el procesamiento de la proteína Notch. Notch es una proteína de señalización que desempeña un papel crucial en los procesos del desarrollo (por ejemplo, revisado en Schweisguth F (2004) Curr. Biol. 14, R129). Con respecto al uso de moduladores de γ -secretasa en terapia, parece particularmente ventajoso no interferir con la actividad de procesamiento por Notch de la actividad γ -secretasa para evitar putativos efectos secundarios indeseados. Aunque los inhibidores de γ -secretasa muestran efectos secundarios debidos a la inhibición concomitante del procesamiento de Notch, los moduladores de γ -secretasa pueden tener la ventaja de disminuir selectivamente la producción de formas altamente agregables y neurotóxicas de A β , es decir A β 42, sin disminuir la producción de formas más pequeñas, menos agregables de A β , es decir A β 38 y sin inhibición concomitante del procesamiento de Notch. Por tanto, se prefieren compuestos que no muestren un efecto sobre la actividad de procesamiento por Notch del complejo γ -secretasa.

35 Como se usa en este documento, el término "tratamiento" pretende hacer referencia a todos los procesos, donde puede haber ralentización, interrupción, detención, o parada de la progresión de una enfermedad, pero no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas.

40 La invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula general (I), los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos o bases y los solvatos de los mismos, para su uso como medicamento.

45 La invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula general (I), los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos o bases y los solvatos de los mismos, para su uso en la modulación de la actividad γ -secretasa.

50 La invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula general (I), los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos o bases y los solvatos de los mismos, para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones seleccionadas del grupo que consiste en AD, TBI, demencia pugilística, MCI, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide.

55 En una realización, dicha enfermedad o afección es preferiblemente AD.

60 La invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula general (I), los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos o bases y los solvatos de los mismos, para su uso en el tratamiento de dichas enfermedades.

65 La invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula general (I), los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos o bases y los solvatos de los mismos, para el tratamiento o prevención de dichas enfermedades.

La invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos o bases y los solvatos de los mismos, para el tratamiento o prevención, en particular tratamiento, de enfermedades o afecciones mediadas por γ -secretasa.

5 La invención también se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la Fórmula general (I), los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos o bases y los solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento.

10 La invención también se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la Fórmula general (I), los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos o bases y los solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad γ -secretasa.

15 La invención también se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la Fórmula general (I), los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos o bases y los solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente en este documento.

20 La invención también se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la Fórmula general (I), los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos o bases y los solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente en este documento.

25 En la invención, se da preferencia particular a compuestos de Fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos con un valor de CI_{50} para la inhibición de la producción de péptido A β 42 de menos de 1000 nM, preferiblemente menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 50 nM, incluso más preferiblemente menos de 20 nM determinado por un ensayo adecuado, tal como el ensayo usado en los siguientes Ejemplos.

30 Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente seres humanos para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

35 En vista de la utilidad de los compuestos de Fórmula (I), se proporciona un método para tratar a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen, o un método para prevenir que animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, padezcan una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

40 Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos o bases y los solvatos de los mismos, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

La presente invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I) para la modulación de la actividad γ -secretasa que provoca una disminución en la cantidad relativa de péptidos A β 42 producidos.

45 Una ventaja de los compuestos o una parte de los compuestos de la presente invención puede ser su penetración potenciada en el SNC.

50 Los expertos en el tratamiento de dichas enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de ensayo presentados a continuación en este documento. Una cantidad diaria terapéutica eficaz sería de aproximadamente 0,005 mg/kg a 50 mg/kg, en particular de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más en particular de 0,01 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, mucho más preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, también mencionado aquí como el ingrediente activo, que es necesaria para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto, en una base caso por caso, por ejemplo, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y estado del destinatario, y el trastorno o enfermedad particular que se está tratando.

60 Un método de tratamiento también puede incluir administrar el ingrediente activo sobre un régimen entre una y cuatro ingestas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferiblemente antes de su administración. Como se describe a continuación en este documento, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan por procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

65 Los compuestos de la presente invención, que pueden ser adecuados para tratar o prevenir la enfermedad de

Alzheimer o los síntomas de la misma, pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de Fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica diferente. Por ejemplo, puede administrarse un compuesto de Fórmula (I) y un agente terapéutico al paciente juntos en una única composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones diferentes de dosificación oral.

Aunque es posible administrar el ingrediente activo en solitario, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I).

El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para los destinatarios del mismo.

Por facilidad de administración, los presentes compuestos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos o bases y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas, pueden dictarse todas las composiciones habitualmente empleadas para fármacos administrados de forma sistémica.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular como ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar el vehículo una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma monodosis adecuada, en particular, para administración oral, rectal, percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. A causa de su facilidad en la administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas orales monodosis más ventajosas en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo habitualmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Pueden formularse soluciones inyectables que contienen compuestos de Fórmula (I) en un aceite para acción prolongada. Los aceites apropiados para este fin son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres sintéticos de glicerol de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de estos y otros aceites. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están pretendidas para convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo opcionalmente comprende un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, que son aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser de ayuda para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversos modos, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un aplicador puntual, como una pomada. Las sales de adición de ácidos o bases de compuestos de Fórmula (I) debido a su solubilidad aumentada en agua sobre la correspondiente forma de base o ácido, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma monodosis por la facilidad de administración y la uniformidad de la dosificación. Forma monodosis, como se usa en este documento, se refiere a unidades físicamente concretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas monodosis son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Como los compuestos de acuerdo con la invención son potentes compuestos que se pueden administrar por vía

oral, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para administración oral son especialmente ventajosas.

5 Para potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de Fórmula (I) en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. Además, co-disolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en composiciones farmacéuticas.

10 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente del 0,05 al 99 % en peso, más preferiblemente del 0,1 al 70 % en peso, incluso más preferiblemente del 0,1 al 50 % en peso del compuesto de Fórmula (I) y, del 1 al 99,95 % en peso, más preferiblemente del 30 al 99,9 % en peso, incluso más preferiblemente del 50 al 99,9 % en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

15 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

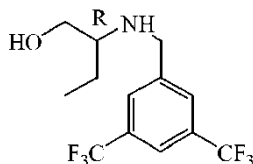
Ejemplos

20 A partir de ahora en este documento, el término "DCM" significa diclorometano; "MeOH" significa metanol; "LCMS" significa cromatografía líquida/espectrometría de masas; "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento; "sol." significa solución; "sat." significa saturado; "ac." significa acuoso; "t.a." significa temperatura ambiente; "CO" significa monóxido de carbono; "AcOH" significa ácido acético; "TFA" significa ácido trifluoroacético; "p.f." significa punto de fusión; "N₂" significa nitrógeno; "RP" significa fase inversa; "min" significa minuto(s); "h" significa hora(s);
 25 "EtOAc" significa acetato de etilo; "Et₃N" significa trietilamina; "EtOH" significa etanol; "equiv." significa equivalente; "m.r." significa mezcla(s) de reacción; "DIPE" significa éter diisopropílico; "THF" significa tetrahidrofurano; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "iPrOH" significa 2-propanol; "NH₃" significa amoníaco; "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos; "TBAF" significa fluoruro de tetrabutilamonio; "OR" significa rotación óptica; "DIPEA" significa diisopropilamina; "TfOH" significa ácido trifluorometanosulfónico; "v/v" significa % en volumen/volumen;
 30 "Et₂O" significa éter dietílico; "Cs₂CO₃" significa carbonato de cesio; "DIAD" significa azodicarboxilato de diisopropilo; "DMAP" significa 4-dimetilamino-piridina; "HBTU" significa *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio-hexafluorofosfato; "CO₂" significa dióxido de carbono; "iPrNH₂" significa isopropilamina; "EDTA" significa ácido etilendiaminatetraacético; "HCl" significa ácido clorhídrico; "K₂CO₃" significa carbonato potásico; "K₃PO₄" significa fosfato potásico; "KOH" significa hidróxido potásico; "MgSO₄" significa sulfato de magnesio; "Na₂SO₄" significa sulfato sódico; "NaBH₄" significa borohidruro sódico; "LiAlH₄" significa hidruro de litio y aluminio; "NaHCO₃" significa hidrogenocarbonato sódico; "NaOH" significa hidróxido sódico; "MgCO₃" significa carbonato de magnesio; "NCS" significa *N*-clorosuccinimida; "NIS" significa *N*-yodosuccinimida; "NH₄Cl" significa cloruro de amonio; "NaCNBH₃" significa cianoborohidruro sódico; "Pd/C" significa paladio sobre carbono; "Pd₂(dba)₃" significa tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0); "PdCl₂(dppf)" significa [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II);
 40 "Xantphos" significa 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; "RuPhos" significa 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo; "Pd(OAc)₂" significa acetato de paladio (II); "X-Phos" significa 2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo; "dppf" significa 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno; "EDTA" significa ácido etilendiaminatetraacético; "TBSCl" significa cloruro de terc-butildimetilsililo; "tBuOH" significa terc-butanol; "% p/v" significa porcentaje en peso a volumen; "MsCl" significa cloruro de metanosulfonilo; "TLC" significa cromatografía en capa fina y "TPP" significa trifenilfosfina.

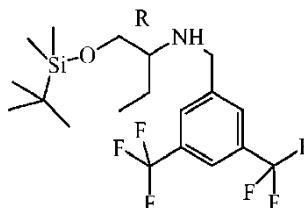
A. Preparación de los intermedios

Ejemplo A1

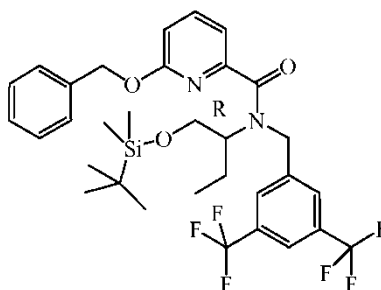
50 a) Preparación de intermedio 1



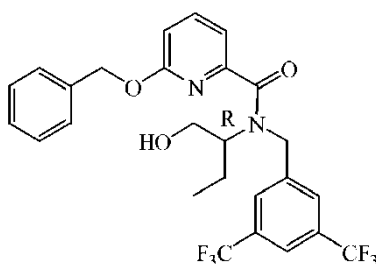
55 Se disolvió 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (1,7 ml, 10,2 mmol) en MeOH (51 ml), después se añadieron (R)-(-)-2-amino-1-butanol (1,05 ml, 11,22 mmol) y NaHCO₃ (0,7 g, 20,4 mmol). La m.r. se agitó a 80 °C durante 2 h, y después se enfrió hasta 25 °C. Se añadió NaBH₄ (0,386 g, 10,2 mmol) por partes manteniendo la temperatura a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h, después se inactivó con HCl 2 N (pH = 1) y NaHCO₃ (pH = 7-8). Se evaporó MeOH al vacío, después se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para producir un sólido blanco. El intermedio en bruto 1 (enantiómero R) se usó tal cual en la siguiente etapa (rendimiento cuantitativo).

b) Preparación de intermedio 2

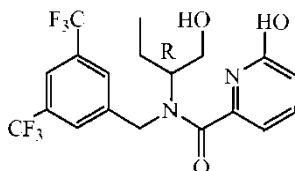
5 A una suspensión de **intermedio 1** (material en bruto, 10,2 mmol) e imidazol (2,1 g, 30,6 mmol) en DCM (30 ml) se añadió TBSCl (1,6 g, 10,71 mmol), y la m.r. se agitó a t.a. durante 4 h. Se añadió DCM y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac., después se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 2 (enantiómero R) en forma de un aceite incoloro (3,7 g, 84 %).

c) Preparación de intermedio 3

15 Se añadió HBTU (4,2 g, 11,2 mmol) a una solución agitada de ácido 6-(benciloxi)piridina-2-carboxílico (1,97 g, 8,61 mmol), DIPEA (1,93 ml, 11,2 mmol) e **intermedio 2** (3,7 g, 8,61 mmol) en DMF (40 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante una noche, después se añadió NaHCO₃ sat. ac. y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 3 en forma de un aceite (4,42 g, 80 %; enantiómero R).

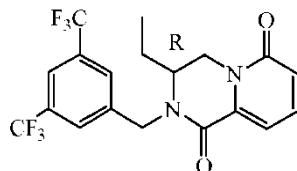
d) Preparación de intermedio 4

25 Se añadió TBAF (3,3 g, 10,34 mmol) a una solución de **intermedio 3** (4,42 g, 6,9 mmol) en THF (21 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 1 h, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 4 en forma de un aceite incoloro (2,4 g, 66 %; enantiómero R).

e) Preparación de intermedio 5

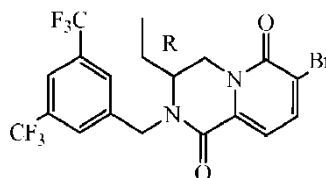
Se añadió Pd al 10 %/C (0,240 g) a una solución de **intermedio 4** (2,4 g, 4,56 mmol) en MeOH (14 ml) a 0 °C. La mezcla se hidrogenó (presión atmosférica) a t.a. durante 2 h. El catalizador se filtró a través de tierra de diatomeas y el disolvente se evaporó al vacío para producir un aceite incoloro. El crudo se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo; enantiómero R).

f) Preparación de intermedio 6



Se añadió DIAD (1,3 ml, 6,84 mmol) a una solución agitada de **intermedio 5** (material en bruto, 4,56 mmol) y TPP (1,8 g, 6,84 mmol) en THF seco (14 ml) en N₂ a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. Los disolventes después se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 6 (rendimiento cuantitativo; enantiómero R).

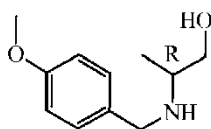
g) Preparación de intermedio 7



Se añadió bromo (0,280 ml, 5,47 mmol) gota a gota lentamente a una solución agitada de **intermedio 6** (4,56 mmol) en DCM/AcOH 4:1 (40 ml) en N₂. La mezcla se agitó a t.a. durante una noche, después se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 7 en forma de un aceite (1,26 g, 55 %; enantiómero R).

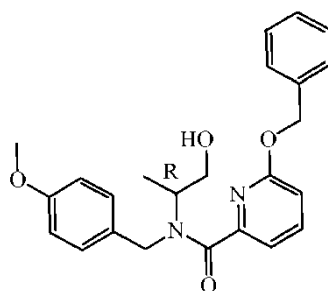
Ejemplo A2

a) Preparación de intermedio 8



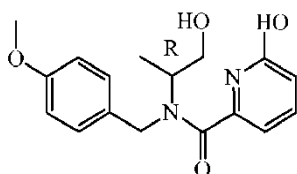
Se disolvió *p*-anisaldehído (7,4 ml, 61 mmol) en MeOH (300 ml), después se añadieron D-alaninol (5,0 g, 66 mmol) y NaHCO₃ (10,2 g, 121 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La m.r. después se enfrió hasta 25 °C. Se añadió NaBH₄ (2,3 g, 61 mmol) por partes manteniendo al mismo tiempo la temperatura por debajo de 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h adicional, después se inactivó con HCl 2 N (pH = 1) y NaHCO₃ (pH = 7-8). Se evaporó MeOH al vacío, después se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para producir intermedio 8 en forma de un sólido blanco (rendimiento cuantitativo; enantiómero R).

b) Preparación de intermedio 9



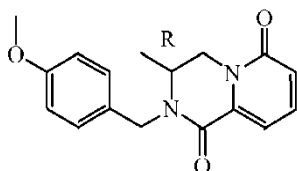
5 Se añadió HBTU (2,15 g, 5,67 mmol) a una solución agitada de ácido 6-(benciloxi)piridina-2-carboxílico (1 g, 4,36 mmol), DIPEA (0,98 ml, 5,68 mmol) e **intermedio 8** (0,852 g, 4,36 mmol) en DMF (12 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Se añadió NaHCO₃ sat. ac. y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 9 en forma de un aceite (1,51 g, 85 %; enantiómero R).

10 c) Preparación de intermedio 10



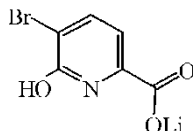
15 Se añadió Pd al 10 %/C (0,187 g) a una solución de **intermedio 9** (1,87 g, 4,60 mmol) en MeOH (20 ml) a 0 °C. La mezcla se hidrogenó (presión atmosférica) a t.a. durante 6 h. El catalizador se filtró a través de tierra de diatomeas y el disolvente se evaporó al vacío para producir un aceite incoloro. El intermedio en bruto 10 se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo; enantiómero R).

20 d) Preparación de intermedio 11



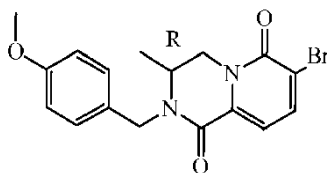
25 Se añadió DIAD (1,36 ml, 6,90 mmol) a una solución agitada de **intermedio 10** (material en bruto, 4,60 mmol) y TPP (1,8 g, 6,86 mmol) en THF seco (20 ml) en N₂. La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Los disolventes después se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 11 en forma de un sólido blanco (927 mg, 68 % en dos etapas; enantiómero R).

30 e) Preparación de intermedio 12



35 Se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,766 g, 18,25 mmol) por partes a una solución agitada de 3-bromo-2-hidroxi-6-piridinacarboxilato de metilo (3,85 g, 16,6 mmol) en una mezcla de THF (66 ml) y agua (17 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h, después el disolvente se evaporó al vacío. El intermedio en bruto 12 se secó al vacío y se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo; enantiómero R).

f) Preparación de intermedio 13

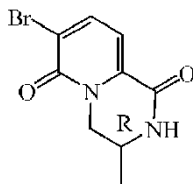


Se añadió bromo (0,17 ml, 3,32 mmol) gota a gota lentamente a una solución agitada de **intermedio 11** (0,825 g, 2,76 mmol) en DCM/AcOH 4:1 (15 ml) en N₂. La mezcla se agitó a t.a. durante una noche, después se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 13 en forma de un aceite (530 mg, 51 %; enantiómero R).

10 f1) Preparación alternativa de intermedio 13

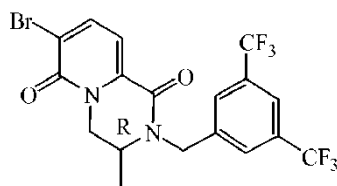
Se añadió HBTU (16,2 g, 42,66 mmol) por partes a una solución agitada de **intermedio 12** (material en bruto, 28,44 mmol), **intermedio 8** (5,55 g, 28,44 mmol) y DIPEA (7,3 ml, 42 mmol) en DMF (24 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 14 h, después se añadieron 0,5 equiv. adicionales de HBTU y DIPEA. La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h, después se vertió en NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 13 en forma de un aceite (7,03 g, 65 % en dos etapas; enantiómero R).

20 g) Preparación de intermedio 14



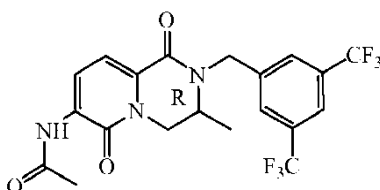
Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,5 ml, 5,62 mmol) a una solución agitada de **intermedio 13** (0,53 g, 1,4 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 2 h, después se diluyó con NaOH 1 M a pH = 8 y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 14 en forma de un sólido con rendimiento cuantitativo (enantiómero R).

30 h) Preparación de intermedio 15



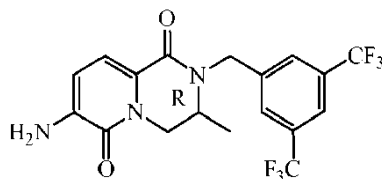
Se disolvieron **intermedio 14** (1,58 g, 6,14 mmol) e hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 0,270 g, 6,76 mmol) en DMF (18 ml) a 0 °C, después se añadió bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo (1,24 ml, 6,76 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. Se añadieron EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 15 en forma de un aceite (2,8 g, 94 %; enantiómero R).

40 i) Preparación de intermedio 16



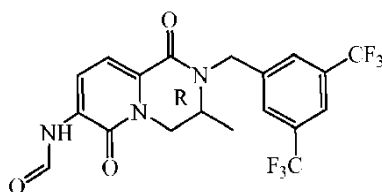
Se añadieron K_3PO_4 (0,721 g, 3,40 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,062 g, 0,07 mmol) y Xantphos (0,068 g, 0,12 mmol) a una solución agitada de **intermedio 15** (0,821 g, 1,70 mmol) en THF seco (5 ml) a t.a., mientras se burbujeaba N_2 a través de la solución. Después de 10 min, se añadió acetamida (0,11 g, 1,86 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante otros 10 min, después se calentó durante 3 h a 90 °C. Después, la reacción se enfrió hasta t.a., se añadieron $NaHCO_3$ sat. ac. y EtOAc, las fases se separaron y la fase ac. se extrajo una vez más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/heptano 0/100 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 16 en forma de un sólido pardo pálido (0,708 g, 90 %; enantiómero R).

l) Preparación de intermedio 17



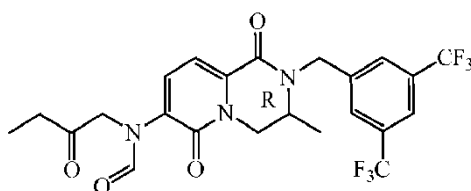
Se añadió HCl (6 N en iPrOH, 0,853 ml, 5,12 mmol) a una solución de **intermedio 16** (0,787 g, 1,71 mmol) en MeOH (10 ml) a t.a. La m.r. se agitó durante una noche a t.a. El disolvente se evaporó, y se añadieron $NaHCO_3$ sat. ac. y EtOAc. Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo una vez más con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El intermedio en bruto 17 se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo; enantiómero R).

m) Preparación de intermedio 18



Se añadió anhídrido acético (0,614 ml, 6,50 mmol) gota a gota a ácido fórmico (0,967 ml, 25,65 mmol) a t.a. y se agitó durante 30 min a la misma temperatura. A esta solución se añadió gota a gota **intermedio 17** (1,71 mmol, material en bruto) en THF (10 ml). La m.r. después se agitó 16 h a 60 °C. Después de este tiempo, la reacción se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron, la fase ac. se extrajo una vez más con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. El intermedio en bruto 18 se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo; enantiómero R).

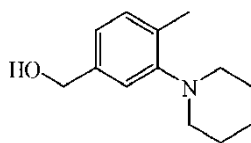
n) Preparación de intermedio 19



Se añadió 1-bromo-2-butanona (0,436 ml, 4,27 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de **intermedio 18** (1,71 mmol, material en bruto), K_2CO_3 (0,827 g, 5,99 mmol) y yoduro potásico (28 mg, 0,17 mmol) en DMF (5 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 16 h a la misma temperatura, después se añadieron agua y EtOAc y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo una vez más con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El intermedio en bruto 19 se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo; enantiómero R).

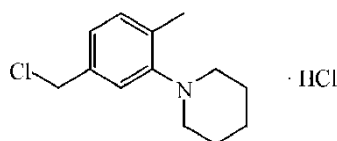
Ejemplo A3

a) Preparación de intermedio 20



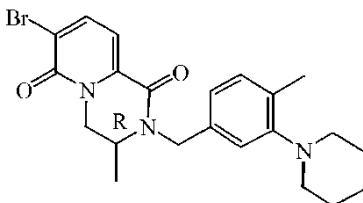
5 A una suspensión de ácido 4-metil-3-piperidin-1-il-benzoico (2,46 g, 11,2 mmol) en THF seco (22 ml) se añadió borano-sulfuro de metilo (2 M en THF, 11,2 ml, 22,4 mmol) a 0 °C. La m.r. se calentó a 50 °C durante una noche, después se enfrió. Se añadió NaHCO₃ sat. ac. cuidadosamente. La m.r. se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 20 en forma de un aceite (2,3 g, 94 %).

10 b) Preparación de intermedio 21



15 Se añadió cloruro de tionilo (0,497 ml, 0,81 mmol) a una solución de **intermedio 20** (0,7 g, 3,4 mmol) en DCM (12 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, después se concentró al vacío. El intermedio en bruto 21 se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción en forma de un sólido blanco (rendimiento cuantitativo).

c) Preparación de intermedio 22

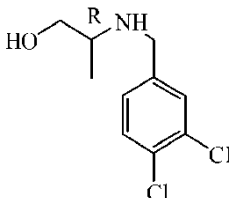


20 Se disolvieron **intermedio 14** (0,3 g, 1,17 mmol) e hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 0,094 g, 2,34 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C, después se añadió **intermedio 21** (material en bruto, 1,28 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Se añadieron EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 22 en forma de un aceite (0,219 g, 42 %; enantiómero R).

25

30 Ejemplo A4

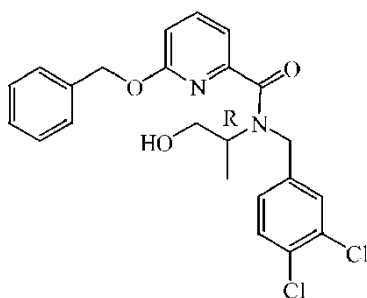
a) Preparación de intermedio 23



35 Se disolvió 3,4-diclorobenzaldehído (10 g, 57,142 mmol) en MeOH (300 ml), después se añadieron D-alaninol (4,7 g, 62,85 mmol) y NaHCO₃ (9,599 g, 114,28 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La m.r. después se enfrió hasta 25 °C. Se añadió NaBH₄ (2,171 g, 57,142 mmol) por partes manteniendo al mismo tiempo la temperatura por debajo de 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h, después se inactivó con agua (100 ml). Se evaporó MeOH al vacío, después se extrajo el residuo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con agua (50 ml) y se evaporaron al vacío para producir intermedio 23 (13 g, 97 %; enantiómero R).

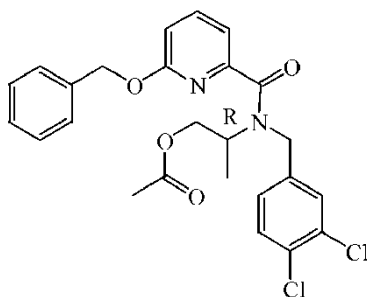
40

b) Preparación de intermedio 24



5 Se añadió HBTU (1,07 g, 2,83 mmol) a una solución agitada de ácido 6-benciloxi-2-piridinacarboxílico (0,5 g, 2,18 mmol), DIPEA (0,407 ml, 2,83 mmol) e **intermedio 23** (0,511 g, 2,18 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a t.a. 4 h. Se añadió NaHCO₃ sat. ac., seguido de la extracción con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 24 en forma de un aceite (0,690 g, 71 %; enantiómero R).

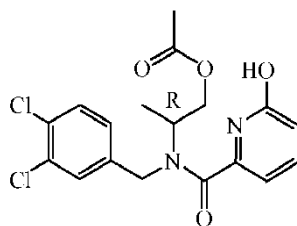
10 c) Preparación de intermedio 25



15 Se añadió anhídrido acético (0,176 ml, 1,86 mmol) a una solución de **intermedio 24** (0,69 g, 1,55 mmol), Et₃N (0,323 ml, 2,32 mmol) y DMAP (1 mg, 0,01 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Se añadió NaHCO₃ sat. ac. y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 25 en forma de un aceite incoloro (0,5 g, 66 %; enantiómero R).

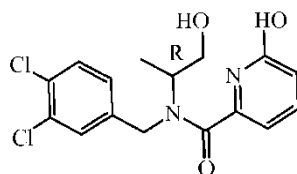
20

d) Preparación de intermedio 26



25 Se añadió Pd al 10 %/C (0,05 g) a una solución de **intermedio 25** (0,5 g, 1,02 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla se hidrogenó (presión atmosférica) a t.a. durante 6 h. El catalizador se filtró a través de tierra de diatomeas y el disolvente se evaporó al vacío para producir un aceite incoloro. El intermedio en bruto 26 se usó tal cual en la siguiente etapa (rendimiento cuantitativo; enantiómero R).

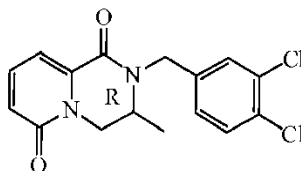
30 e) Preparación de intermedio 27



Se añadió NaOH 1 M (1,12 ml, 1,12 mmol) a una solución de **intermedio 26** (material en bruto, 1,02 mmol) en

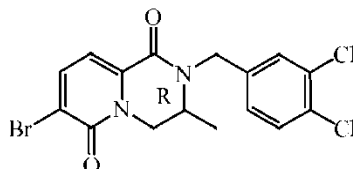
MeOH (5 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a t.a. Se añadió NaHCO₃ sat. ac. y la capa ac. se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El intermedio en bruto 27 se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo; enantiómero R).

5 f) Preparación de intermedio 28



10 Se añadió DIAD (0,303 ml, 1,53 mmol) a una solución agitada de **intermedio 27** (material en bruto, 1,02 mmol) y TPP (0,401 g, 1,53 mmol) en THF seco (5 ml) en N₂ a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Los disolventes después se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 28 en forma de un aceite (0,226 g, 66 % en 3 etapas; enantiómero R).

15 g) Preparación de intermedio 29



20 Se añadió bromo (0,041 ml, 0,8 mmol) gota a gota lentamente a una solución agitada de **intermedio 28** (0,226 g, 0,67 mmol) en 5 ml de DCM/AcOH 4:1 en N₂. La mezcla se agitó a t.a. durante una noche, después se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 29 en forma de un aceite incoloro (0,193 g, 69 %; enantiómero R).

25

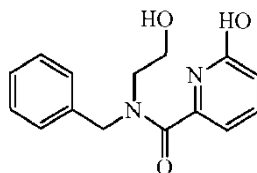
g1) Preparación alternativa de intermedio 29

30 Se añadió HBTU (8,2 g, 21,58 mmol) por partes a una solución agitada de **intermedio 12** (material en bruto, 16,6 mmol), **intermedio 23** (3,89 g, 16,6 mmol) y DIPEA (4,3 ml, 24,9 mmol) en DMF (50 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 14 h, después se añadieron 0,5 equiv. adicionales de HBTU y DIPEA. La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h, después se vertió en NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/DCM 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir el intermedio 29 en forma de un sólido amarillo pálido (1,89 g, 27 % en dos etapas; enantiómero R).

35

Ejemplo A5

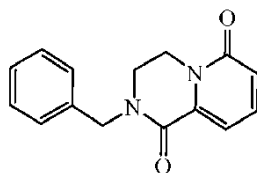
a) Preparación de intermedio 30



40

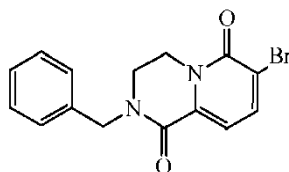
45 Se añadió *N*-benciletanolamina (26,3 ml, 182,84 mmol) a una mezcla de 2-hidroxi-6-piridinacarboxilato de metilo (14 g, 91,42 mmol) y MeOH (92 ml). La m.r. se agitó a reflujo, el disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH/DCM 0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 30 (23,2 g, 93 %).

b) Preparación de intermedio 31



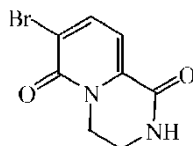
5 Se añadió DIAD (19,05 ml, 96,117 mmol) a una solución agitada de intermedio 30 (17,449 g, 64,078 mmol) y TPP (25,211 g, 96,117 mmol) en THF seco (193 ml) en N₂. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar intermedio 31 en forma de un sólido blanco (cuantitativo).

10 c) Preparación de intermedio 32



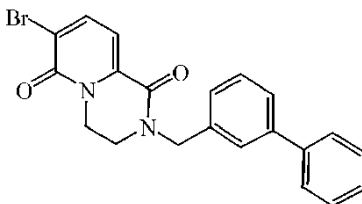
15 Se añadió bromo (0,665 ml, 12,96 mmol) gota a gota lentamente a una solución agitada de **intermedio 31** (2,75 g, 10,8 mmol) en DCM/AcOH 4:1 (50 ml) en N₂. La mezcla se agitó a t.a. durante una noche, después se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/DCM 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 32 en forma de un sólido amarillo (cuantitativo).

20 d) Preparación de intermedio 33



25 Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (5,05 g, 15,15 mmol) a una solución agitada de **intermedio 32** (5,4 ml, 60,6 mmol) en tolueno seco (50 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 24 h, después se diluyó con NH₃ sat. y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH/DCM 0/100 a 6/94). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 33 en forma de un sólido blanco (cuantitativo).

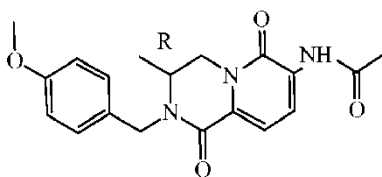
30 e) Preparación de intermedio 34



35 Se disolvieron **intermedio 33** (0,57 g, 2,34 mmol) e hidruro sódico (60 % como una dispersión en aceite mineral, 0,103 g, 2,57 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C, después se añadió bromuro de 3-fenilbencilo (0,58 g, 2,34 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Se añadieron EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 34 en forma de un sólido blanco (0,653 g, 98 %).

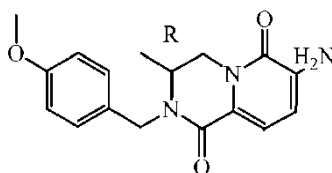
40 Ejemplo A6

a) Preparación de intermedio 35



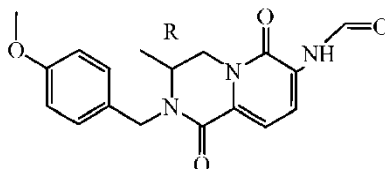
Se añadieron K_3PO_4 (0,731 g, 3,44 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (63 mg, 0,06 mmol) y Xantphos (69 mg, 0,12 mmol) a una solución agitada de **intermedio 13** (0,65 g, 1,72 mmol) en THF seco (5 ml) a t.a., mientras se burbujeaba N_2 a través de la mezcla. Después de 10 min, se añadió acetamida (0,112 g, 1,89 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 10 min, después se agitó durante 3 h a 90 °C en un recipiente cerrado. Después, la reacción se enfrió hasta t.a. y se añadieron $NaHCO_3$ sat. y EtOAc. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo una vez más con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/heptano 0/100 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 35 en forma de una espuma amarilla pálida (0,335 g, 56 %; enantiómero R).

b) Preparación de intermedio 36



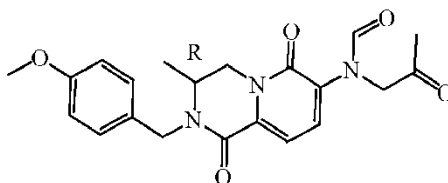
Se añadió HCl (6 N en 2-propanol, 0,471 ml, 2,82 mmol) a una solución de **intermedio 35** (0,335 g, 0,94 mmol) en MeOH (5 ml) a t.a. y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente después se evaporó, se añadieron $NaHCO_3$ sat. y EtOAc, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo una vez más y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El intermedio en bruto 36 se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo; enantiómero R).

c) Preparación de intermedio 37



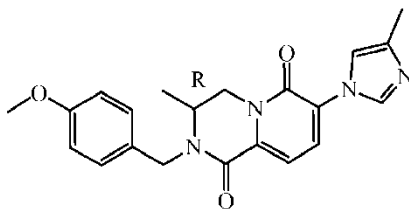
Se añadió anhídrido acético (0,339 ml, 3,58 mmol) gota a gota a ácido fórmico (0,533 ml, 14,13 mmol) a t.a. y se agitó durante 30 min a la misma temperatura. A esta solución se añadió gota a gota **intermedio 36** (material en bruto, 0,94 mmol) en THF (6 ml). La m.r. se agitó 16 h a 60 °C, después se añadieron agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez más. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El intermedio en bruto 37 se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo; enantiómero R).

d) Preparación de intermedio 38



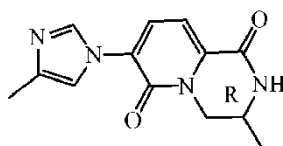
Se añadió cloroacetona (0,188 ml, 2,35 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de **intermedio 37** (material en bruto, 0,94 mmol), K_2CO_3 (0,456 g, 3,29 mmol) y KI (16 mg, 0,09 mmol) en DMF (3 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 16 h, después se añadieron agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo una vez más. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El intermedio en bruto 38 se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo; enantiómero R).

e) Preparación de intermedio 39



5 Se añadió NH_4OAc (0,362 g, 4,70 mmol) a una solución agitada de **intermedio 38** (material en bruto, 0,94 mmol) en AcOH (2 ml) a t.a. y la mezcla se agitó durante 1 h a reflujo. Después, la reacción se enfrió hasta t.a. y se vertió en agua a 0 °C. Se añadió NaOH al 50 % lentamente hasta pH básico. El producto se extrajo con EtOAc (x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM-MeOH (9:1, v/v)/ DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 39 en forma de un aceite pardo pegajoso (0,2 g, 57 % en 4 etapas; enantiómero R).

f) Preparación de intermedio 40



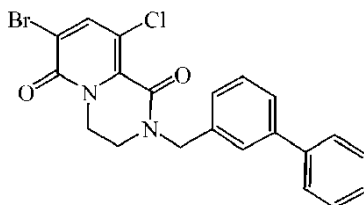
15 Se añadió TfOH (0,186 ml, 2,11 mmol) a una solución agitada de **intermedio 39** (0,2 g, 0,52 mmol) en tolueno seco (2,5 ml) a t.a. y la mezcla se agitó durante 2 h a reflujo. El disolvente después se evaporó. Se añadió NaOH 1 M a pH = 8 y los disolventes se evaporaron. El crudo se trituró con DCM-MeOH (9:1, v/v), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El intermedio en bruto 40 se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo; enantiómero R).

f1) Preparación alternativa de intermedio 40

25 En un primer vial equipado con una barra magnética de agitación y un septo de tapón a rosca, una solución de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55 mg, 0,06 mmol) y 2-di-terc-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenilo (60 mg, 0,125 mmol) en dioxano (1,45 ml) y tolueno (7,1 ml) se lavó abundantemente con N_2 y después se agitó a 120 °C durante 3 min. Un segundo vial, equipado con una barra magnética de agitación y un septo de tapón a rosca, se cargó con 4-metil-imidazol (452 mg, 5,5 mmol) y K_3PO_4 (2,12 g, 10 mmol), después con **intermedio 14** (1,312 g, 5 mmol) y también se lavó abundantemente con N_2 . La solución premezclada de catalizador se añadió mediante una jeringa al segundo vial. La m.r. se calentó a 120 °C durante 5 h. La reacción se enfrió hasta r.t., se diluyó con DCM , se lavó con salmuera y se neutralizó con NH_4Cl . Los disolventes se evaporaron hasta sequedad, después el residuo se disolvió en MeOH y se añadió sílice para purificar el producto (sílice; sílice/ MeOH/DCM 5/95 a 20/80). Las fracciones se recogieron para dar intermedio 40 (1,33 g, 98 %; enantiómero R).

35 Ejemplo A7

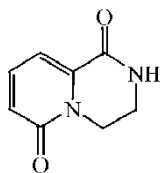
a) Preparación de intermedio 41



40 Se añadió NCS (195 mg, 1,46 mmol) por partes a una solución de **intermedio 34** (0,5 g, 1,22 mmol) en DMF (5 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante una noche a 65 °C. Se añadieron NaHCO_3 sat. ac. y EtOAc , las fases se separaron y la fase ac. se extrajo una vez más con EtOAc . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/heptano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 41 en forma de una espuma amarilla pálida (451 mg, 83 %).

Ejemplo A8

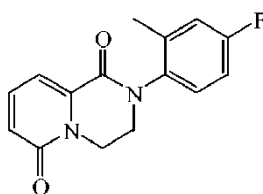
a) Preparación de intermedio 42



- 5 Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (4,2 ml, 47,19 mmol) a una solución agitada de **intermedio 31** (3 g, 11,79 mmol) en tolueno seco (33 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante una noche, después se diluyó con NaOH 1 M a pH = 8 y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH/DCM 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 42 en forma de un sólido amarillo (1,58 g, 81 %).

10

b) Preparación de intermedio 43

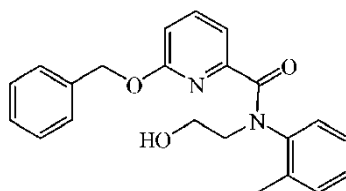


- 15 Se añadió CuI (0,495 g, 2,6 mmol) a una solución de **intermedio 42** (0,855 g, 5,2 mmol), 5-fluoro-2-yodotolueno (1,6 g, 6,77 mmol), *N,N'*-dimetil-1,2-etano-diamina (0,56 ml, 5,2 mmol) y K₃PO₄ (2,2 g, 10,4 mmol) en DMF (15 ml), mientras la reacción se desgasificaba por burbujeo de N₂ a través de la solución. Después, la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. Se añadió agua y se extrajo la capa ac. con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío para producir intermedio 43 en forma de un sólido pardo (0,848 g, 60 %).

20

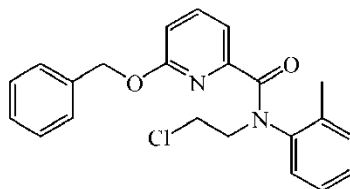
Ejemplo A9

25 a) Preparación de intermedio 44



- 30 Partiendo de 2-(*o*-tolilamino)etanol, se preparó **intermedio 44** por analogía a los procedimientos presentados para la síntesis de **intermedio 4**.

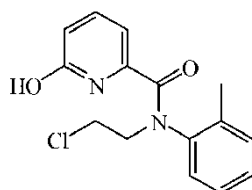
b) Preparación de intermedio 45



- 35 Se añadió cloruro de tionilo (1,08 ml, 14,9 mmol) a una solución de **intermedio 44** (2,7 g, 7,44 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Se añadió DCM y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El intermedio en bruto 45 (aceite) se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo).

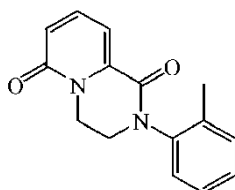
40

c) Preparación de intermedio 46



5 Se añadió tribromuro de boro (1,4 ml, 14,88 mmol) a una solución de **intermedio 45** (material en bruto, 7,44 mmol) en DCM (21 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, después se añadieron DCM y NaHCO₃ sat. ac. La capa ac. se extrajo con DCM, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El intermedio en bruto 46 se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo).

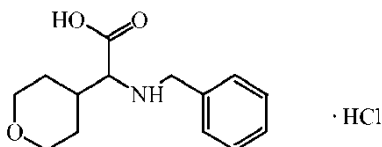
d) Preparación de intermedio 47



10 Se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,327 g, 8,2 mmol) por partes a una solución de **intermedio 46** (material en bruto, 7,44 mmol) en DMF (21 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadieron EtOAc y agua, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 47 en forma de un sólido blanco (1,24 g, 59 %).

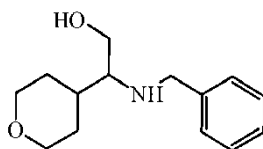
Ejemplo A10

20 a) Preparación de intermedio 48



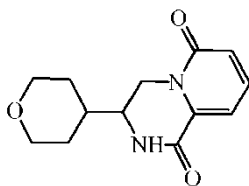
25 Una solución de 2-(bencilamino)-2-(oxan-4-il)acetonitrilo (6,05 g, 26,28 mmol) en AcOH (5 ml) y HCl al 37 % (50 ml) se agitó a 95 °C durante 4 días. La mezcla se enfrió y los disolventes se evaporaron al vacío. El crudo negro se trituró con acetona para dar un sólido blanco, que se descartó. La solución de acetona se concentró al vacío y el residuo se trituró con DIPE y heptano. El sólido pegajoso se filtró y se lavó con Et₂O, DCM y acetona. El intermedio 48 resultante (sólido beige) se secó al vacío y se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (3,77 g, 57 %).

30 b) Preparación de intermedio 49



35 A una suspensión de **intermedio 48** (3,77 g, 13,21 mmol) en THF (21 ml) se añadieron Et₃N y borano-sulfuro de metilo (2 M, 19,81 ml, 39,63 mmol) a 0 °C. La m.r. se calentó a 50 °C durante 36 h, después se enfrió. Se añadió NaHCO₃ sat. ac., la reacción se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a sequedad. El material en bruto se usó tal cual para la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo).

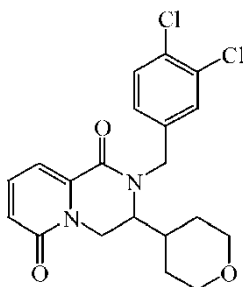
40 c) Preparación de intermedio 50



Partiendo del **intermedio 49**, se preparó el **intermedio 50** por analogía a los procedimientos presentados para la síntesis de **intermedio 6**.

5

d) Preparación de intermedio 51



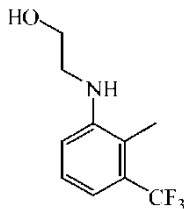
10 Se disolvieron NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,053 g, 1,32 mmol) e **intermedio 50** (0,3 g, 1,20 mmol) en DMF (12 ml) a 0 °C. Después se añadió bromuro de 3,4-diclorobencilo (0,217 ml, 1,45 mmol), y la mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. Se añadieron EtOAc y agua, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 51 en forma de un aceite (0,345 g, 71 %).

15

Ejemplo A11

a) Preparación de intermedio 52

20

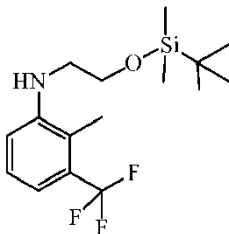


Una mezcla de 2-yodoetanol (0,296 ml, 3,8 mmol) y 2-metil-3-trifluorometilaniлина (1 g, 5,7 mmol) se calentó a 90 °C en atmósfera de N₂ durante 6 h. El sólido resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con solución de NaOH ac. 2 M. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 52 en forma de un aceite (0,711 g, 85 %).

25

b) Preparación de intermedio 53

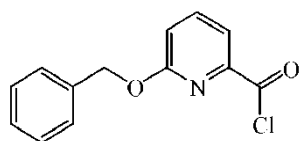
30



Partiendo del **intermedio 52**, se preparó el **intermedio 53** por analogía a los procedimientos presentados para la síntesis de **intermedio 2**.

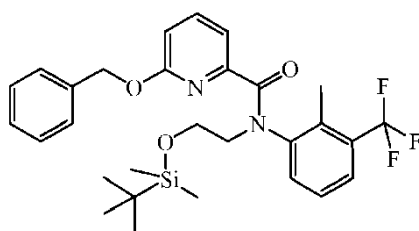
35

c) Preparación de intermedio 54



5 Se añadió cloruro de tionilo (0,417 ml, 4,86 mmol) a una solución de ácido 6-(benciloxi)-piridina-2-carboxílico (0,724 g, 3,24 mmol) y una gota de DMF en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, después el disolvente se retiró a presión reducida y el intermedio en bruto 54 se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo).

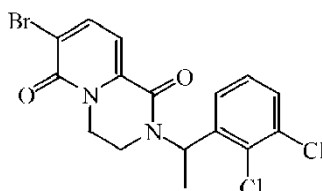
d) Preparación de intermedio 55



10 Se añadió **intermedio 53** (material en bruto, 3,24 mmol) a una solución de **intermedio 54** (material en bruto, 3,24 mmol) y DIPEA (0,726 ml, 4,212 mmol) en DMF (12 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche, después se añadió NaHCO₃ sat. ac., la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 15/85). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 55 en forma de un aceite (0,920 g, 52 % en dos etapas).

Ejemplo A12

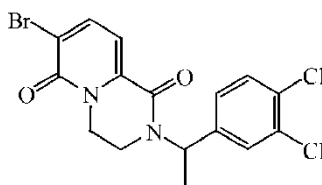
20 a) Preparación de intermedio 56



25 Partiendo de 2',3'-dicloroacetofenona y etanolamina, se preparó el **intermedio 56** por analogía a los procedimientos presentados para la síntesis de **intermedio 7**.

Ejemplo A13

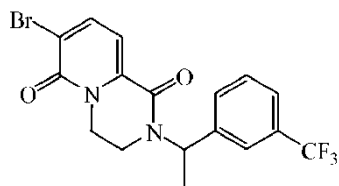
30 a) Preparación de intermedio 57



35 Partiendo de 3',4'-dicloroacetofenona y etanolamina, se preparó el **intermedio 57** por analogía a los procedimientos presentados para la síntesis de **intermedio 7**.

Ejemplo A14

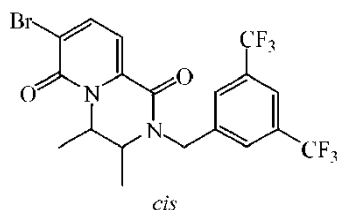
40 a) Preparación de intermedio 58



5 Partiendo del **intermedio 33**, se preparó el **intermedio 58** por analogía a los procedimientos presentados para la síntesis de **intermedio 34**. El intermedio 58 se obtuvo como un crudo, y se usó tal cual en la síntesis de los compuestos 11a y 11b.

Ejemplo A15

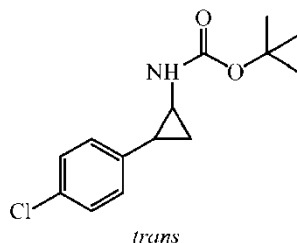
10 a) Preparación de intermedio 59



15 Partiendo de 3-amino-2-butanol (mezcla de *R,R* y *S,S*) y 3,5-bis(trifluorometil)-benzaldehído, se preparó el **intermedio 59 (cis)** por analogía a los procedimientos presentados para la síntesis de **intermedio 13**.

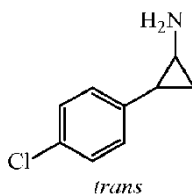
Ejemplo A16

a) Preparación de intermedio 60



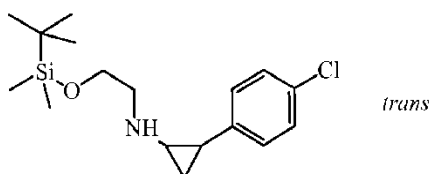
20 Se añadió Et₃N (4,24 ml, 30,51 mmol) a una solución de ácido 2-(4-clorofenil)-ciclopropanocarboxílico (6 g, 30,51 mmol) en tBuOH (91,5 ml) a t.a. Se añadió azida de difenilfosforilo (6,6 ml, 30,51 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. La m.r. se calentó lentamente a 80 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 3 h. El disolvente se evaporó al vacío. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/heptano 0/100 a 15/85). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 60 (*trans*) en forma de un sólido blanco (2,6 g, 32 %).

30 b) Preparación de intermedio 61



35 Se disolvieron **intermedio 60** (2,6 g, 9,7 mmol) y HCl (5 a 6 N en 2-propanol, 9,7 ml) en dioxano (9,7 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Se añadió NaHCO₃ sat. ac. cuidadosamente. La reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a sequedad. El intermedio en bruto 61 (*trans*) se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo).

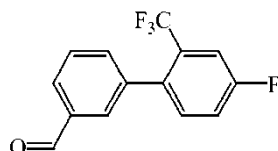
40 c) Preparación de intermedio 62



Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,5 g, 11,64 mmol) a una solución agitada de **intermedio 61** (material en bruto, 9,7 mmol) y terc-butildimetilsiloxi-acetaldehído (2,03 ml, 10,67 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml). La reacción se agitó a t.a. durante una noche. El producto en bruto se disolvió con DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. ac. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/DCM 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 62 (trans) en forma de un aceite incoloro (1,4 g, 44 %).

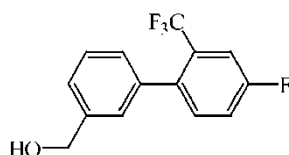
Ejemplo A17

a) Preparación de intermedio 63



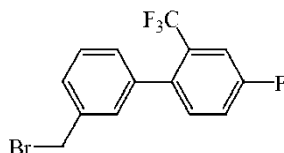
Una mezcla de 5-bromo-2-fluorobenzotrifluoruro (4 g, 16,46 mmol), ácido 3-formil-fenilborónico (2,96 g, 19,75 mmol), PdCl₂(dppf) (0,602 g, 0,823 mmol) y K₂CO₃ (7,571 g, 32,92 mmol) en dioxano/agua 5:1 (50 ml) se desgasificó durante unos pocos min con N₂. La m.r. después se calentó a 80 °C durante 5 h. El dioxano se retiró al vacío y el residuo se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice; EtOAc/éter de petróleo 0/100 a 1/15). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó para dar intermedio 63 (3,4 g, 77 %).

b) Preparación de intermedio 64



Una solución de **intermedio 63** (3,4 g, 12,687 mmol) y MeOH (100 ml) se agitó y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió NaBH₄ (1,04 g, 27,374 mmol) y se continuó la agitación a 0 °C durante 10 min, después la m.r. se calentó a t.a. durante 2 h. Después de este tiempo, se añadió 1 ml de agua, y la mezcla se evaporó. Se añadieron 40 ml de NaHCO₃ sat. ac., la solución se lavó con DCM, la capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar intermedio 64 (3,2 g, 93 %).

c) Preparación de intermedio 65

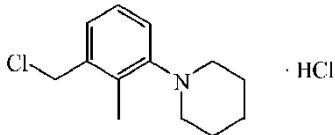
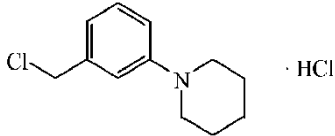
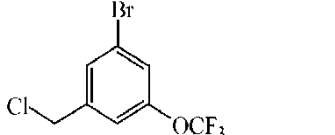


Una solución de **intermedio 64** (2 g, 7,407 mmol) en DCM (70 ml) se enfrió hasta 10 °C y se añadió tribromuro de fósforo (4 g, 14,814 mmol) gota a gota. La m.r. se agitó a -20 °C durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se calentó a 0 °C y se agitó 1 h, después se interrumpió con agua (50 ml), y se llevó lentamente a pH 8 con K₂CO₃ sólido. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar intermedio 65 en forma de un aceite transparente (1,73 g, rendimiento del 70 %).

Ejemplo A18

Siguiendo un procedimiento similar al presentado para la síntesis de **intermedio 21**, se obtuvieron los siguientes

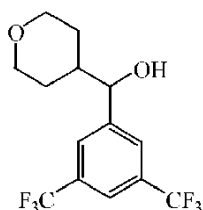
compuestos a partir de los correspondientes ácidos disponibles en el mercado:

Estructura	Número de intermedio
	66
	67
	161

Ejemplo A19

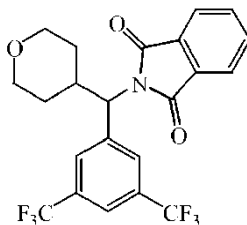
5

a) Preparación de intermedio 68



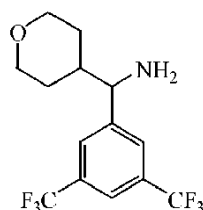
- 10 Se añadió 3,5-bis(trifluorometil)bromobenceno (2,1 ml, 10,51 mmol) a una solución agitada de magnesio (0,3 g, 11,39 mmol) en THF en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a reflujo durante 2 h, después se añadió a una solución agitada de 4-formiltetrahidropirano (1 g, 8,76 mmol) en THF en atmósfera de N₂ a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, después se añadió NH₄Cl sat. ac. y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 68 en forma de un aceite (1,67 g, 58 %).
- 15

b) Preparación de intermedio 69



- 20 Se añadió DIAD (1,5 ml, 7,62 mmol) a una solución agitada de **intermedio 68** (1,67 g, 5,08 mmol), ftalimida (0,812 g, 5,6 mmol) y TPP (2 g, 7,62 mmol) en THF seco y en N₂ a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h, después los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 69 en forma de un aceite (1,41 g, 61 %).
- 25

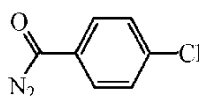
c) Preparación de intermedio 70



Se añadió hidrazina hidrato (64 %, 0,734 ml, 15,41 mmol) a una solución agitada de **intermedio 69** (1,41 g, 3,08 mmol) en EtOH (9 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h, después se diluyó con NaOH 1 M y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El intermedio en bruto 70 se usó tal cual en la etapa de reacción (rendimiento cuantitativo).

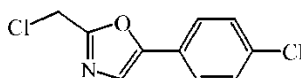
Ejemplo A20

a) Preparación de intermedio 71



Se disolvió ácido 4-clorobenzoico (1,58 g, 10,09 mmol) en DCM (10 ml). Se añadió cloruro de oxalilo (1,30 ml, 15,13 mmol) lentamente a t.a. y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La m.r. después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (50 ml), después se añadió trimetilsilildiazometano (2 M en hexano, 5,55 ml, 11,10 mmol) a 0 °C seguido de Et₃N. La mezcla se agitó a 0 °C durante 24 h. El disolvente se evaporó al vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/heptano 0/100 a 25/75) para producir intermedio 71 (0,503 g, 28 %).

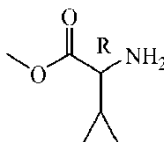
b1) Preparación de intermedio 72



Se añadió **intermedio 71** (0,503 g, 2,78 mmol) en pequeñas porciones a una solución de cloroacetronitrilo (11,2 ml, 177 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (0,560 ml, 9,5 mmol) a -5 °C en agitación. La reacción continuó con evolución vigorosa de gas N₂ y dio un precipitado gris. Después de que cesara de evolución de N₂, la m.r. se enfrió hasta -15 °C para completar la precipitación. El precipitado se separó por filtración, se lavó con Et₂O, se neutralizó con NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con Et₂O (x 2). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir intermedio 72 (0,602 g, 95 %).

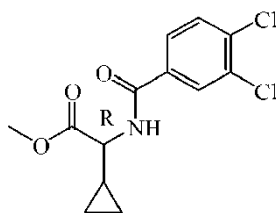
Ejemplo A21

a) Preparación de intermedio 73



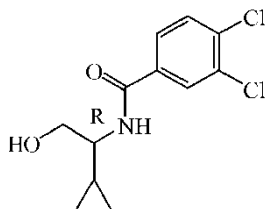
Se añadió cloruro de tionilo (1,394 ml, 19,109 mmol) a una solución de ácido (R)-amino-ciclopropil-acético (1 g, 8,686 mmol) en MeOH (26 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad. Se añadió tolueno y la mezcla se concentró a sequedad de nuevo para producir a aceite incoloro que contenía intermedio 73, usado en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional (rendimiento cuantitativo; enantiómero R).

b) Preparación de intermedio 74



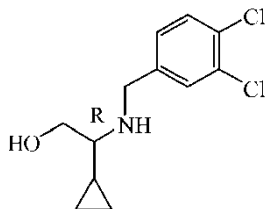
Una mezcla de cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (2,001 g, 9,55 mmol) en DCM se añadió lentamente gota a gota a una solución de **intermedio 73** (material en bruto, 8,686 mmol) y Et₃N (3,632 ml, 26,058 mmol) en DCM (26 ml de cantidad total). La mezcla se agitó a t.a. durante 15 h. La m.r. en bruto se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 74 en forma de un sólido blanco (1,136 g, 44 %; enantiómero R).

c) Preparación de intermedio 75



Se añadió LiAlH₄ (0,143 g, 3,760 mmol) por partes a una mezcla de **intermedio 74** (1,136 g, 3,760 mmol) en THF seco (11,4 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h, después se añadieron 0,5 equiv. de LiAlH₄. La mezcla se agitó a 0 °C y se añadió MgSO₄ con agua por partes a 0 °C. La mezcla se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El material en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo; enantiómero R).

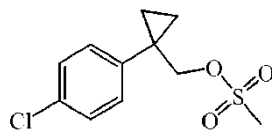
d) Preparación de intermedio 76



Se añadió dimetilsulfuro de borano (2 M en THF, 4,7 ml, 9,4 mmol) a una suspensión de **intermedio 75** (material en bruto, 3,760 mmol) en THF seco (5,7 ml) a 0 °C. La m.r. se calentó a 60 °C durante 16 h, después se enfrió. Se añadió NaHCO₃ sat. ac. cuidadosamente. La reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 76 en forma de un aceite (98 %; enantiómero R).

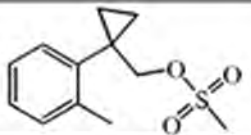
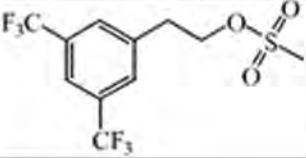
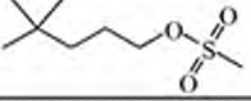
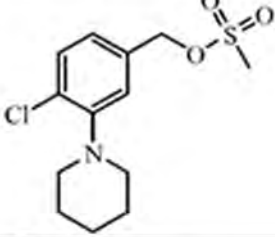
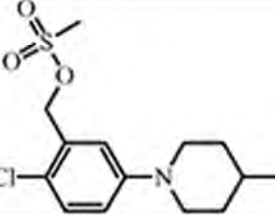
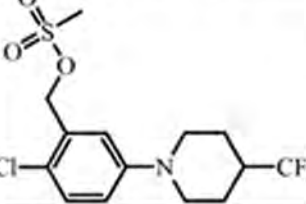
Ejemplo A22

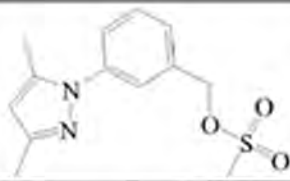
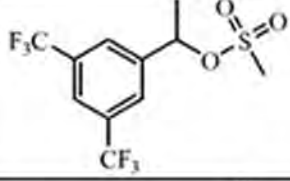
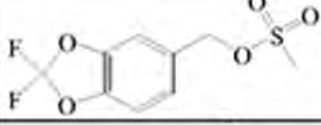
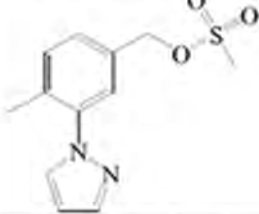
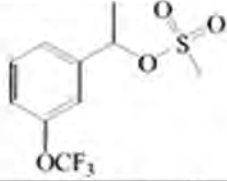
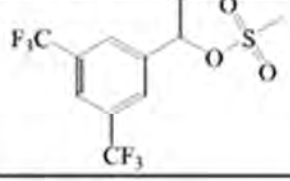
a) Preparación de intermedio 77

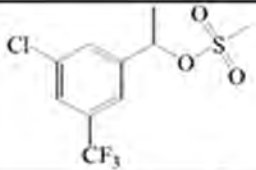
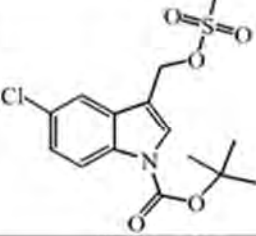
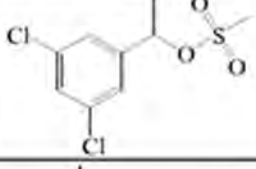
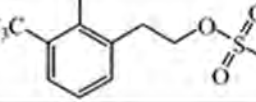


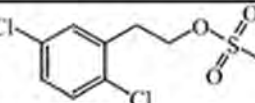
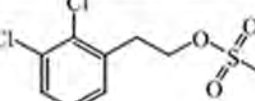
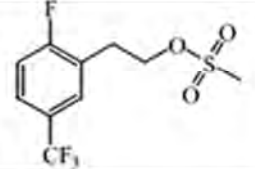
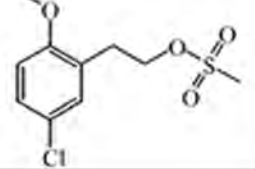
Se añadió DIPEA (4,87 ml, 27,9 mmol) a una sol. enfriada en hielo de 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanometanol (1,7 g, 9,3 mmol) en DCM (23 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonylo (0,72 ml, 9,3 mmol) y la agitación se continuó durante 1 h, dejando al mismo tiempo que la reacción alcanzara t.a. La m.r. se inactivó mediante NaHCO₃ sat. ac. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El intermedio en bruto 77 se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo).

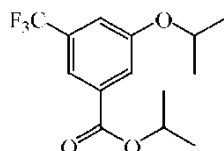
Usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis de **intermedio 77**, partiendo de los correspondientes alcoholes conocidos o disponibles en el mercado, se obtuvieron los siguientes intermedios:

Estructura	Número int.
	78
	79
	80
	81
	82
	83

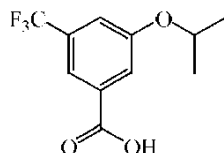
Estructura	Número int.
	84
	85
	86
	87
	120
	125

Estructura	Número int.
	143
	144
	193
	194

Estructura	Número int.
	195
	196
	197
	198

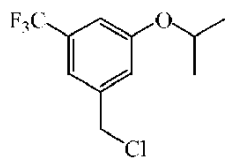
Ejemplo A235 a) Preparación de intermedio 88

10 Se añadió DIAD (2,885 ml, 14,555 mmol) a una solución agitada de ácido 3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoico (1,2 g, 5,822 mmol), iPrOH (0,981 ml, 12,808 mmol) y TPP (3,82 g, 14,555 mmol) en THF seco (25 ml) en N₂ a 5 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 12 h, después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/heptano 0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío para producir un aceite incoloro (1,55 g, 91 %).

15 b) Preparación de intermedio 89

20 Se añadió NaOH 1 M (8,01 ml, 8,01 mmol) a una solución agitada de **intermedio 88** (1,55 g, 5,340 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a 55 °C durante 12 h. El disolvente se evaporó al vacío. La mezcla se diluyó con agua y se acidificó con HCl 2 N hasta pH = 2 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El intermedio en bruto 89 se usó tal cual para la siguiente etapa de reacción (1,280 g, 95 %).

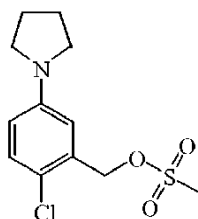
25 c) Preparación de intermedio 90



5 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de **intermedio 21**, se obtuvo el **intermedio 90** partiendo de **intermedio 89**.

Ejemplo A24

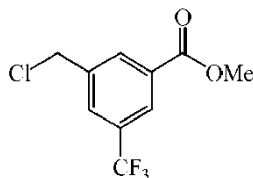
a) Preparación de intermedio 91



10 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de **intermedio 20** e **intermedio 77**, se obtuvo el **intermedio 91** partiendo del ácido disponible en el mercado.

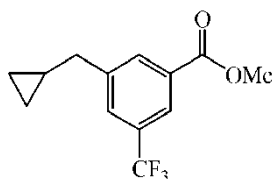
15 Ejemplo A25

a) Preparación de intermedio 92



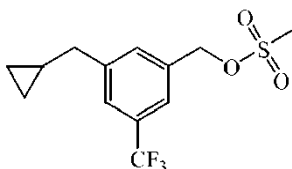
20 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de **intermedio 21**, se obtuvo el **intermedio 92** partiendo del alcohol conocido (69 %).

25 b) Preparación de intermedio 93



30 Se añadieron RuPhos (78 mg, 0,168 mmol), Pd₂(dba)₃ (77 mg, 0,084 mmol), K₂CO₃ (454 mg, 3,36 mmol) y ciclopropiltrifluoroborato potásico (297 mg, 2,01 mmol) a una solución agitada de **intermedio 92** (424 mg, 1,678 mmol) en tolueno (19 ml) y agua (1 ml) a t.a. mientras se burbujeaba N₂ a través de la mezcla. Después, la reacción se agitó durante 15 h a 120 °C. Después de enfriar hasta t.a. se añadieron NaHCO₃ sat. y EtOAc. La fase ac. se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/heptano 0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 93 en forma de un aceite (110 mg, 25 % pureza del 63 %).

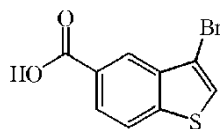
35 c) Preparación de intermedio 94



Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de **intermedio 89, 64 y 77**, se obtuvo el **intermedio 94** partiendo de **intermedio 93**.

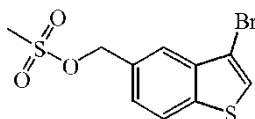
5 Ejemplo A26

a) Preparación de intermedio 95



10 Se añadió bromo (0,16 ml, 3,11 mmol) a una solución de ácido 1-benzotiofeno-5-carboxílico (0,5 g, 2,8 mmol) en AcOH (15 ml). La solución después se agitó a t.a. durante 4 h. Se añadió bromo adicional y la solución se agitó a t.a. durante 16 h adicionales. La solución después se vertió en agua (90 ml) con agitación vigorosa y los sólidos resultantes se recogieron por filtración por succión, se lavaron con agua y se secaron, para producir intermedio 95 con rendimiento cuantitativo.

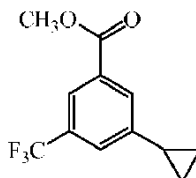
b) Preparación de intermedio 96



20 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis de los **intermedios 64 y 77**, se obtuvo el **intermedio 96** partiendo de **intermedio 95**.

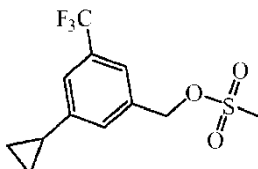
25 Ejemplo A27

a) Preparación de intermedio 97



30 Se añadió NaHCO₃ (0,889 g, 10,59 mmol) a una sol. de 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (1 g, 3,53 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,334 g, 3,89 mmol) y PdCl₂(dppf)₂ (144 mg, 0,177 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (3 ml), mientras se burbujeaba N₂ a través de la mezcla. La solución se agitó a 100 °C durante una noche, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/heptano 0/100 a 40/60). Las fracciones se recogieron y se evaporaron al vacío para producir intermedio 97 (0,35 g, 41 %).

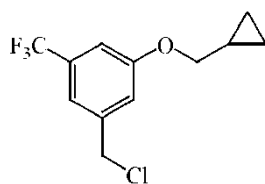
b) Preparación de intermedio 98



40 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis de **intermedio 94**, se obtuvo el **intermedio 98** partiendo de **intermedio 97**.

45 Ejemplo A28

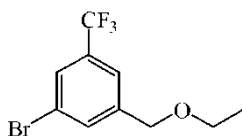
a) Preparación de intermedio 99



5 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la síntesis de **intermedio 21**, se obtuvo el **intermedio 99** partiendo del correspondiente alcohol conocido.

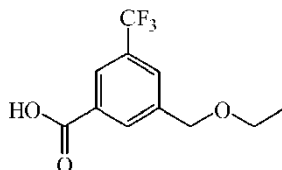
Ejemplo A29

a) Preparación de intermedio 100



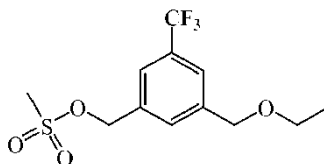
10 Se añadió yoduro de etilo (0,5 ml, 6,12 mmol) a una mezcla de alcohol 3-bromo-5-(trifluorometil)benílico (1,3 g, 5,10 mmol), hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 0,23 g, 5,61 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, después se diluyó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución de NaHCO₃, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice; EtOAc/heptano 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío, para producir intermedio 100 (1 g, 69 %).

b) Preparación de intermedio 101



25 Se añadió butil-litio (1,6 M en hexanos, 2,65 ml, 4,24 mmol) a una solución de **intermedio 100** (1 g, 3,53 mmol) en THF seco (8 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, después se añadió un exceso de CO₂ y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante una noche, después se lavó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/heptano 0/100 a 30/70), para producir intermedio 101 (0,285 g, 73 %).

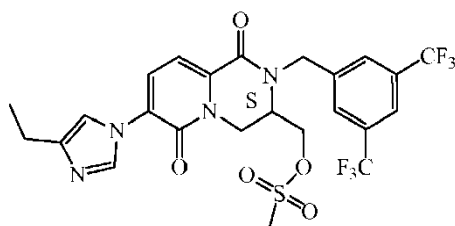
c) Preparación de intermedio 102



35 Siguiendo una ruta sintética similar a la descrita para la síntesis de **intermedio 20** e **intermedio 77**, se obtuvo el **intermedio 102** partiendo de **intermedio 101**.

Ejemplo A30

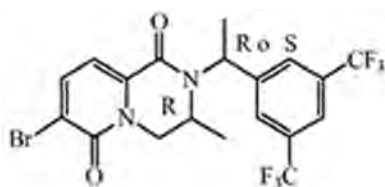
Preparación de intermedio 103



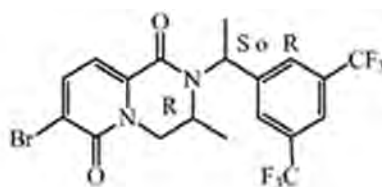
Se añadió DIPEA (0,034 ml, 0,196 mmol) a una solución enfriada con hielo de **compuesto 13** (aproximadamente 0,098 mmol) en DCM (5 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,009 ml, 0,118 mmol) y la agitación se continuó durante 2 h, dejando al mismo tiempo que la reacción llegara hasta t.a. La m.r. después se inactivó con NaHCO₃ sat. ac. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El material en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo; enantiómero S).

Ejemplo A31

Preparación de intermedios 104 y 105



intermedio 104

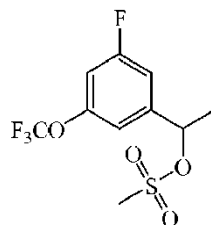


intermedio 105

Siguiendo una ruta sintética similar a la descrita para la síntesis de **intermedio 15**, partiendo de **intermedio 14** e **intermedio 85**, se obtuvo una mezcla en bruto. El material en bruto posteriormente se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/heptano 0/100 a 20/80), para producir **intermedio 104** e **intermedio 105**.

Ejemplo A32

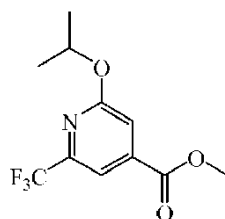
Preparación de intermedio 106



Siguiendo una ruta sintética similar a la descrita para la síntesis de **intermedio 64** e **intermedio 77**, se obtuvo el **intermedio 106** partiendo del aldehído disponible en el mercado.

Ejemplo A33

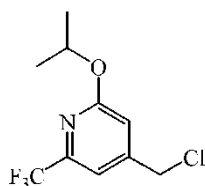
a) Preparación de intermedio 155



Se añadió DIAD (0,86 ml, 4,34 mmol) gota a gota a una solución de 2-hidroxi-6-(trifluorometil)isonicotinato de metilo (640 mg, 2,894 mmol), iPrOH (191 mg, 3,183 mmol) y TPP (1,14 g, 4,341 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C mientras se burbujeaba N₂ a través de la solución. La m.r. se agitó durante una noche a t.a., después el disolvente se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 155** en forma de un aceite amarillo

(759 mg, 99 %).

b) Preparación de intermedio 107

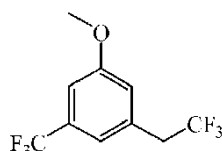


5

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de **intermedio 90**, se obtuvo el **intermedio 107** partiendo de **intermedio 155**.

10 Ejemplo A34

a) Preparación de intermedio 108

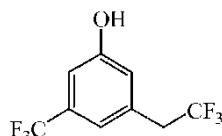


15

A una mezcla de ácido 3-metoxi-5-(trifluorometil)-fenilborónico (2 g, 9,09 mmol) y Cs_2CO_3 (11,85 g, 36,387 mmol) disuelta en dioxano (50 ml) se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (416 mg, 0,45 mmol) y Xantphos (894 mg, 1,546 mmol) mientras se burbujeaba N_2 a través de la solución. Después, se añadió 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano (1,792 ml, 18,19 mmol). La m.r. se agitó a t.a. durante 1 min, después se añadió agua (3 ml). La mezcla se agitó adicionalmente a 80 °C durante 12 h. Después de un periodo de refrigeración, la m.r. se extrajo con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; hexano/EtOAc 100/0 a 95/5). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 108** (1,53 g, 49 %, pureza del 75 %).

20

25 b) Preparación de intermedio 109

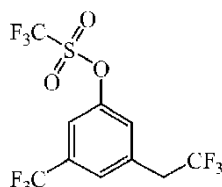


30

Se añadió tribromuro de boro (2,254 ml, 23,40 mmol) a una solución de **intermedio 108** (1,51 g, 5,849 mmol) en DCM (10 ml) a 5 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h en N_2 , después se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 sat. ac. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 109** (1,17 g, 82 %, pureza del 95 %).

35

c) Preparación de intermedio 110

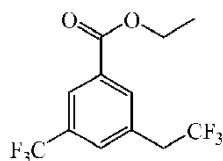


40

Se añadió anhídrido triflico (0,958 ml, 5,77 mmol) a una solución agitada de **intermedio 109** (1,17 g, 4,809 mmol), Et_3N (0,869 ml, 6,25 mmol) y DMAP (58 mg, 0,48 mmol) en DCM (25 ml) a -15 °C. La solución se agitó a -15 °C durante 30 min y después se calentó hasta t.a. en 2 h. La m.r. después se vertió en una sol. sat. de NH_4Cl , las fases se separaron y la capa ac. se extrajo (x 2) con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron, se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; hexano/EtOAc 100/0 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 110** en forma de un aceite incoloro (1,21 g, 66 %, pureza del 95 %).

45

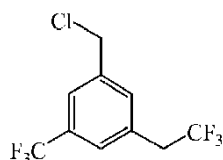
d) Preparación de intermedio 111



5 Una mezcla de **intermedio 110** (580 mg, 1,542 mmol), Pd(OAc)₂ (7 mg, 0,03 mmol), dppf (34 mg, 0,06 mmol), Et₃N (0,6 ml, 4,626 mmol), EtOH (10 ml) y dioxano (10 ml) se calentó en atmósfera de CO (6 atm (608 kPa)) a 95 °C durante 18 h. La m.r. después se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó por

10 cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 111** en forma de un aceite incoloro (372 mg, 79 %).

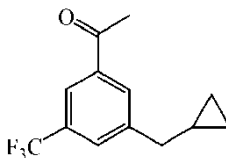
e) Preparación de intermedio 112



15 Siguiendo una ruta sintética similar a la descrita para la síntesis de **intermedio 89**, **intermedio 76** e **intermedio 21**, se obtuvo el **intermedio 112** partiendo de **intermedio 111**.

Ejemplo A35

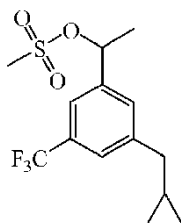
a) Preparación de intermedio 113



25 Se añadió bromuro de metilmagnesio (6,546 ml, 9,16 mmol) a una solución de 3-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)benzonitrilo (688 mg 3,06 mmol) en tolueno (9 ml). La m.r. se agitó a 80 °C durante 1 h, después se trató con HCl ac. al 10 % y se agitó a t.a. durante 1 h. Las fases se separaron y la capa ac. se lavó con EtOAc y se

30 llevó hasta condiciones básicas con NaHCO₃ sat. ac. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; hexano/EtOAc 100/0 a 85/15). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 113** (533 mg, 72 %) en forma de un aceite incoloro.

b) Preparación de intermedio 114

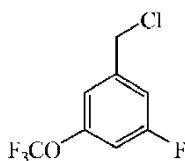


35 Siguiendo una ruta sintética similar a la descrita para la síntesis de **intermedio 64** e **intermedio 77**, se obtuvo el **intermedio 114** partiendo de **intermedio 113**.

40

Ejemplo A36

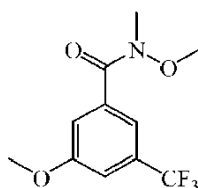
Preparación de intermedio 115



5 Siguiendo una ruta sintética similar a la descrita para la síntesis de **intermedio 21**, se obtuvo el **intermedio 115** partiendo del alcohol disponible en el mercado.

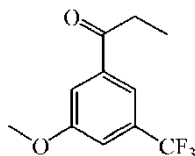
5 Ejemplo A37

a) Preparación de intermedio 116



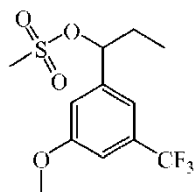
10 Se añadió HBTU (3,411 g, 8,994 mmol) por partes a una solución agitada de ácido 3-metoxi-5-(trifluorometil)benzoico (1,32 g, 5,996 mmol), clorhidrato de N-metoximetilamina (0,702 g, 7,20 mmol) y DIPEA (3 ml, 18 mmol) en DMF (18 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 5 h, después se vertió en NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; hexano/EtOAc 100/0 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 116** en forma de un aceite (1,459 g, 92 %, pureza del 92 %).

20 b) Preparación de intermedio 117



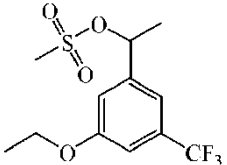
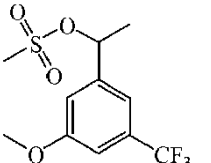
25 Se añadió cloruro de etilmagnesio (4,158 ml, 8,315 mmol) a una solución de **intermedio 116** (1,459 g, 5,543 mmol) en THF (16,6 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; hexano/EtOAc 100/0 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 117** en forma de un sólido blanco (1,155 g, 89 %, pureza del 94 %).

30 c) Preparación de intermedio 118



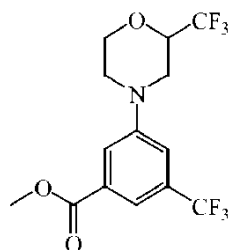
35 Siguiendo una ruta sintética similar a la descrita para la síntesis de **intermedio 64** e **intermedio 77**, se obtuvo el **intermedio 118** partiendo de **intermedio 117**.

40 Usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis de **intermedio 118**, partiendo de los correspondientes ácidos conocidos o disponibles en el mercado, se obtuvieron los siguientes intermedios:

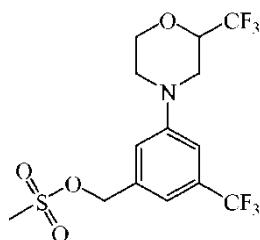
Estructura	Número de intermedio
	119
	121

Ejemplo A38a) Preparación de intermedio 123

5



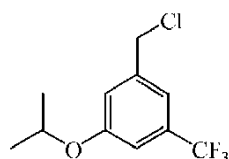
Se añadió clorhidrato de 2-(trifluorometil)morfolina (0,2 g, 1,044 mmol) a una solución agitada de 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0,246 g, 0,87 mmol), X-phos (0,037 g, 0,078 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,03 g, 0,035 mmol) y Cs₂CO₃ (0,85 g, 2,61 mmol) en tolueno (10 ml) mientras se burbujeaba N₂ a través de la solución. La mezcla se agitó durante una noche a 100 °C en un tubo sellado, después se añadieron agua y EtOAc. La fase ac. se extrajo una vez más con EtOAc, después las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 123** en forma de un aceite amarillo pegajoso (50 mg, 17 %).

b) Preparación de intermedio 124

20 Siguiendo una ruta sintética similar a la descrita para la síntesis de **intermedio 89**, **intermedio 76** e **intermedio 77**, se obtuvo el **intermedio 124** partiendo de **intermedio 123**.

Ejemplo A39

25

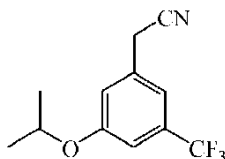
a) Preparación de intermedio 126

30 Siguiendo una ruta sintética similar a la descrita para la síntesis de **intermedio 76** e **intermedio 21**, se obtuvo el

intermedio 126 partiendo del ácido disponible en el mercado.

b) Preparación de intermedio 127

5

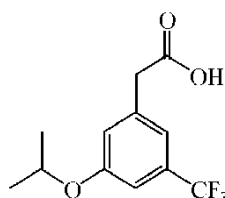


10

Se añadió cianuro sódico (0,417 g, 8,518 mmol) gota a gota a una solución agitada de **intermedio 126** (1,435 g, 5,679 mmol) en DMF (25 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. La m.r. se agitó durante 16 h a t.a., después se añadió NaHCO₃ sat. ac. y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; hexano/EtOAc 100/0 a 60/40). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 127 en forma de un aceite incoloro (702 mg, 51 %).

15

c) Preparación de intermedio 128

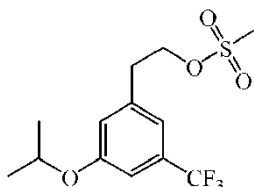


20

Se añadió KOH (5 M, 17,3 ml, 86,5 mmol) a una solución agitada de **intermedio 127** (702 mg, 2,886 mmol) en EtOH (8,6 ml). La mezcla se agitó a 95 °C durante 16 h, después se dejó que se enfriara hasta t.a., se acidificó con HCl concentrado en enfriamiento con hielo y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se usó tal cual para la siguiente etapa de reacción, y se consideró que el rendimiento era cuantitativo.

25

d) Preparación de intermedio 129



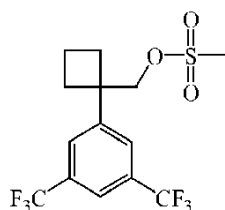
30

Siguiendo una ruta sintética similar a la descrita para la síntesis de **intermedio 76** e **intermedio 77**, se obtuvo el **intermedio 129** partiendo de **intermedio 128**.

Ejemplo A40

Preparación de intermedio 130

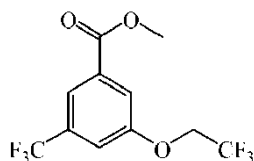
35



40

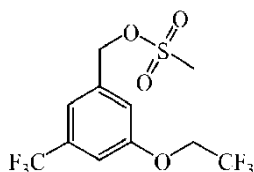
Ejemplo A41

a) Preparación de intermedio 131



5 Se añadió perfluorobutilsulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,636 ml, 2,725 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 3-hidroxi-5-trifluorometilbenzoico (500 mg, 2,271 mmol) y Cs_2CO_3 ; (1,48 g, 4,542 mmol) en DMF (11 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para producir un aceite, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

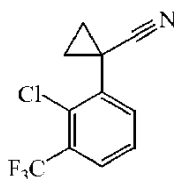
10 b) Preparación de intermedio 132



15 Siguiendo una ruta sintética similar a la descrita para la síntesis de **intermedio 89**, **intermedio 76** e **intermedio 77**, se obtuvo el **intermedio 132** partiendo de **intermedio 131**.

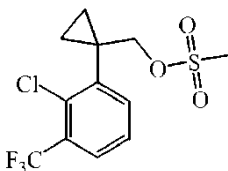
15 Ejemplo A42

a) Preparación de intermedio 134



20 Se añadió NaOH al 50 % (7,832 g, 97,0 mmol) gota a gota a una mezcla de 2-cloro-3-(trifluorometil)fenilacetnitrilo (2 g, 9,108 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (2,65 ml, 31,85 mmol) y cloruro de benciltrietilamonio (622 mg, 2,73 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche, después se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl ac. al 5 %, después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; hexano/EtOAc 100/0 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 134** (1,52 g, 68 %).

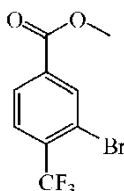
30 b) Preparación de intermedio 135



35 Siguiendo una ruta sintética similar a la descrita para la síntesis de **intermedio 128**, **intermedio 76** e **intermedio 77**, se obtuvo el **intermedio 135** partiendo de **intermedio 134**.

35 Ejemplo A43

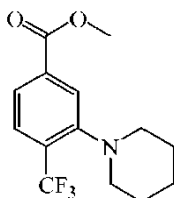
a) Preparación de intermedio 136



40

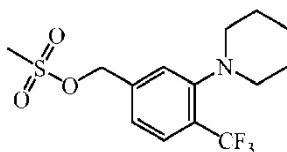
Se añadió yoduro de metilo (0,374 ml, 6,013 mmol) a una solución agitada de 3-bromanil-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (1,348 g, 5,11 mmol) y K_2CO_3 (2,77 g, 20,043 mmol) en DMF (15 ml) a t.a., y la mezcla se agitó durante 5 h a la misma temperatura. Después se añadieron agua y EtOAc. La fase ac. se extrajo una vez más. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 95/5). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 136** en forma de un aceite pardo pálido (cuantitativo).

b) Preparación de intermedio 137



Se añadió piperidina (0,748 ml, 7,568 mmol) a una solución agitada de **intermedio 136** (1,785 g, 6,306 mmol), X-Phos (0,271 g, 0,568 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,231 g, 0,252 mmol) y Cs_2CO_3 (4,11 g, 12,613 mmol) en tolueno (20 ml) mientras se burbujeaba N_2 a través de la mezcla. La reacción se agitó durante una noche a 100 °C en un tubo sellado. Después se añadieron agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo una vez más, después los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptano/EtOAc 100/100 a 95/5). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir un sólido amarillo pálido (3,623 g, 80 %, pureza del 50 %).

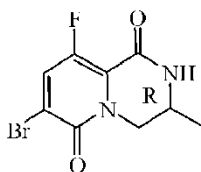
c) Preparación de intermedio 138



Seguendo una ruta sintética similar a la descrita para la síntesis de **intermedio 89**, **intermedio 76** e **intermedio 77**, se obtuvo el **intermedio 138** partiendo de **intermedio 137**.

Ejemplo A44

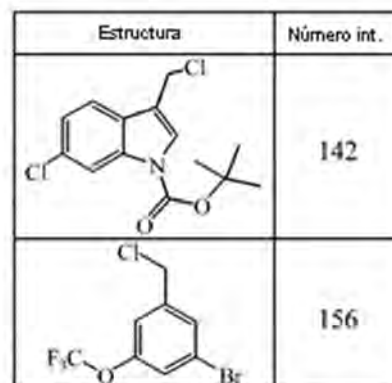
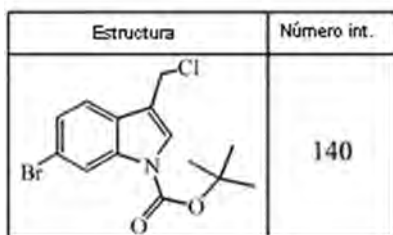
a) Preparación de intermedio 139



Se añadió Selectfluor™ (896 mg, 2,528 mmol) a una solución de **intermedio 14** (500 mg, 1,945 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. El disolvente después se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 139** (295 mg, 55 %).

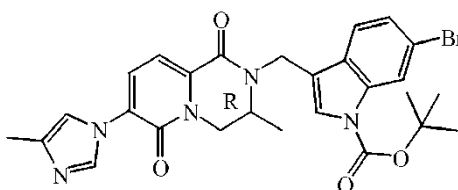
Ejemplo A45

Seguendo un procedimiento similar al presentado para la síntesis de **intermedio 21**, se obtuvieron los siguientes intermedios a partir de los correspondientes alcoholes disponibles en el mercado:



Ejemplo A46

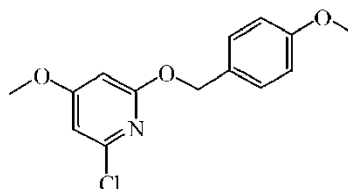
5 a) Preparación de intermedio 141



10 Partiendo de **intermedio 140** e **intermedio 40**, se preparó el **intermedio 141** (enantiómero R) por analogía al procedimiento presentado para la síntesis de **intermedio 34**. También se recuperó una fracción que contenía el correspondiente compuesto BOC-desprotegido.

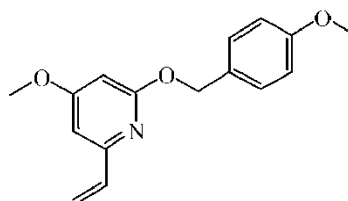
Ejemplo A47

15 a) Preparación de intermedio 145



20 Se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 124 mg, 3,09 mmol) a una solución de alcohol 4-metoxibencílico (0,427 g, 3,09 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante 30 min. Se añadió 2,6-dicloro-4-metoxipiridina (0,5 g, 2,809 mmol) y la m.r. se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 18 h, después se dejó que se enfriara hasta t.a. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 145** en forma de un aceite incoloro (0,7 g, 89 %).

b) Preparación de intermedio 146

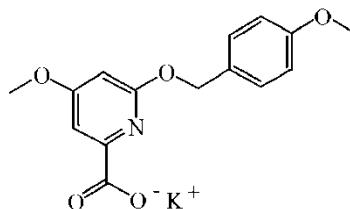


30 Se añadió pinacol éster del ácido vinilborónico (4,9 ml, 28,6 mmol) a una suspensión agitada de **intermedio 145** (4 g, 14,3 mmol), Pd(OAc)₂ (482 mg, 2,145 mmol), S-Phos (1,761 g, 4,29 mmol) y K₃PO₄ (9,106 g, 42,9 mmol) en una mezcla de dioxano (40 ml) y EtOH (4 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h, después se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con

salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 146** en forma de un aceite incoloro, que solidificó después de un periodo de reposo (3,47 g, 89 %).

5

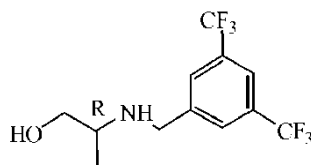
c) Preparación de intermedio 147



10 Se añadió permanganato potásico (5,659 g, 35,811 mmol) por partes a una solución enfriada (0 °C) de **intermedio 146** (3,47 g, 12,79 mmol) en acetona (24 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min antes de dejarse que se calentara hasta t.a. La agitación se continuó durante 1 h, después se añadió más permanganato potásico (0,6 equiv.) a 0 °C y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se trituró con Et_2O , el sólido se filtró y se secó al vacío para producir intermedio 147 en forma de un sólido blanco. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (3,6 g).

15

d) Preparación de intermedio 148

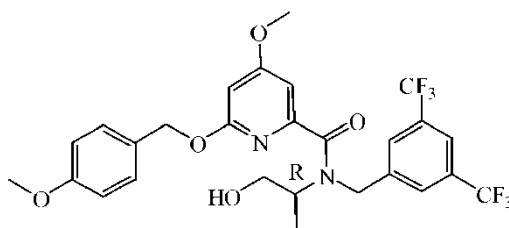


20

Si siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de **intermedio 1**, se obtuvo el **intermedio 148** partiendo del aldehído disponible en el mercado (80 %).

e) Preparación de intermedio 149

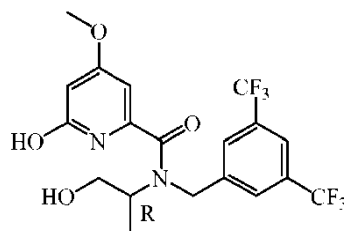
25



Si siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de **intermedio 3**, se obtuvo el **intermedio 149** partiendo de **intermedio 147** e **intermedio 148** (74 %).

30

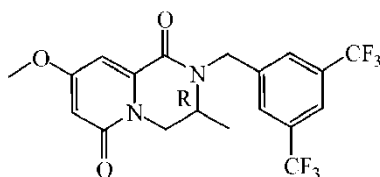
f) Preparación de intermedio 150



Si siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de **intermedio 5**, se obtuvo el **intermedio 150** partiendo de **intermedio 149** (94 %).

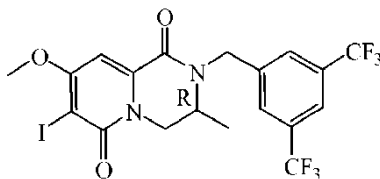
35

g) Preparación de intermedio 151



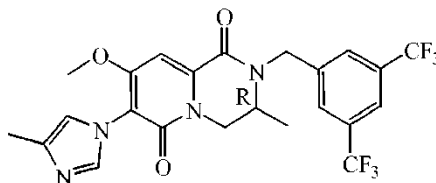
5 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de **intermedio 6**, se obtuvo el **intermedio 151** partiendo de **intermedio 150** (82 %).

h) Preparación de intermedio 152



10 Se añadió TFA (0,979 ml, 12,795 mmol) a una solución de **intermedio 151** (975 mg, 2,245 mmol) y NIS (556 mg, 2,469 mmol) en acetonitrilo (9,7 ml) y la m.r. se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se interrumpió con una pequeña cantidad de Na₂SO₃, se diluyó con DCM y NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/EtOAc 100/0 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 152** en forma de un sólido blanco (1 g, 80 %).

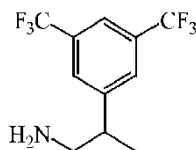
i) Preparación de intermedio 158



20 Partiendo del **intermedio 152**, se preparó el **intermedio 158** por analogía al procedimiento B3.a1 presentado para la síntesis del compuesto 3 (75 %, enantiómero R).

Ejemplo A48

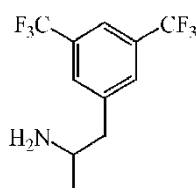
25 Preparación de intermedio 153



30 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de **intermedio 69** e **intermedio 70**, se obtuvo el **intermedio 153** partiendo del alcohol disponible en el mercado.

Ejemplo A49

35 Preparación de intermedio 154

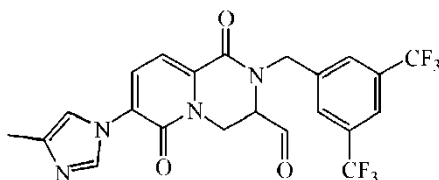


Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de **intermedio 69** e **intermedio 70**, se obtuvo el

intermedio 154 partiendo del alcohol disponible en el mercado.

Ejemplo A50

5 a) Preparación de intermedio 157

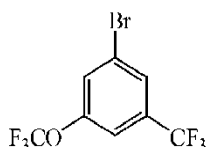


10 Una mezcla de cloruro de oxalilo (0,145 ml, 1,719 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a -78 °C. Se añadió DMSO (0,182 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min. Una solución de **compuesto 45** (410 mg, 0,819 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadió DIPEA (1,41 ml, 8,19 mmol) gota a gota y la mezcla se dejó que alcanzara t.a. en agitación. La m.r. se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 95/5). Las fracciones puras se evaporaron, para producir un aceite naranja (370 mg, 91 %).

15

Ejemplo A51

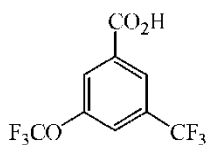
a) Preparación de intermedio 159



20

25 Se añadió éster metílico del ácido cloro-difluoro-acético (1,38 ml, 13,082 mmol) a una mezcla agitada de 1-bromo-3-yodo-5-trifluorometoxibenceno (2 g, 5,451 mmol), fluoruro potásico (380 mg, 6,541 mmol) y yoduro de cobre (1,38 g, 6,541 mmol) en DMF (20 ml) en un tubo sellado y en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 120 °C durante 18 h, después se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; pentano). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío (200 mbar (20 kPa)) para producir un aceite incoloro (1,41 g, 83 %, compuesto volátil).

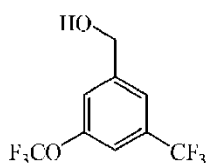
30 b) Preparación de intermedio 160



35

40 Se disolvió **intermedio 159** (1,41 g, 4,563 mmol) en THF (15 ml). La solución se enfrió hasta -78 °C en N₂ y se añadió butil-litio (1,6 M en hexanos, 3,1 ml, 5 mmol) gota a gota en 15 min. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. Después, se añadió CO₂ (1,98 g, 45 mmol) a la misma temperatura. La solución resultante se dejó calentar hasta t.a. durante 3 h. Se añadieron agua y HCl 1 N, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir un sólido beige (1,25 g, 38 %).

c) Preparación de intermedio 161

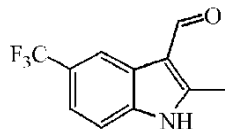


45

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de **intermedio 20**, se obtuvo el **intermedio 161** partiendo de **intermedio 160** (65 %).

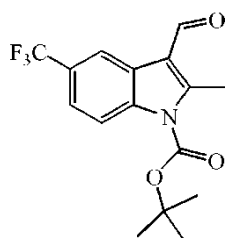
Ejemplo A52a) Preparación de intermedio 162

5



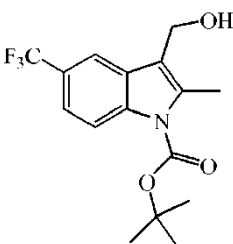
10 Se añadió oxiclورو de fósforo (144 μ l, 1,55 mmol) gota a gota a 5 °C a DMF (1,71 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 5 min a 5 °C y después a t.a. durante 45 min. La m.r. después se enfrió de nuevo hasta 5 °C y se añadió 2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol (220 mg, 1,11 mmol) por partes. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 5 min a 5 °C y a t.a. durante 45 min, después se vertió cuidadosamente en hielo y la solución se neutralizó (pH = 7) mediante la adición de una sol. de NaHCO₃ sat. El producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío para dar un material en bruto, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional (320 mg).

15

b) Preparación de intermedio 163

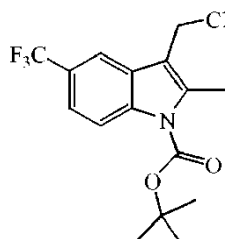
20 Se disolvió **intermedio 162** (250 mg, material en bruto) en THF (20 ml). Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (293 mg, 1,34 mmol) y DMAP (1 mg, 11 μ mol). La m.r. se agitó durante 1 h a t.a., después se añadió sol. de NaHCO₃ sat. Se añadió DCM y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó para dar intermedio 163 en bruto en forma de un sólido pardusco (225 mg). El crudo se usó tal cual en la siguiente reacción.

25

c) Preparación de intermedio 164

30 Se disolvió **intermedio 163** (225 mg) en MeOH (4,3 ml) y la m.r. se enfrió hasta 0 °C usando un baño de hielo. Después se añadió NaBH₄ (52 mg, 1,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a t.a., después se añadió a una mezcla de DCM y sol. de NaHCO₃ sat. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para dar un crudo cristalino pardusco (216 mg), que se usó sin purificación adicional para la posterior reacción.

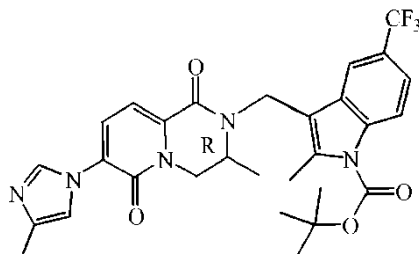
35

d) Preparación de intermedio 165

Seguendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 21**, se obtuvo el intermedio 165 partiendo de **intermedio 164**.

e) Preparación de intermedio 166

5



Usando condiciones experimentales análogas a las presentadas para la síntesis de **intermedio 47**, se obtuvo el intermedio 166 partiendo de **intermedio 165** e **intermedio 40**.

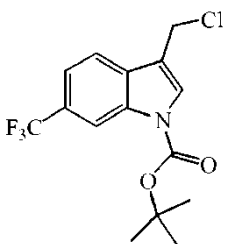
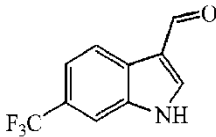
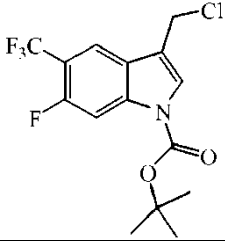
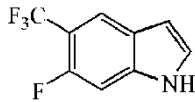
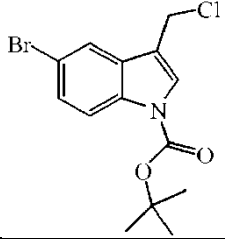
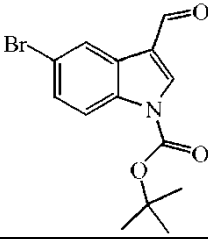
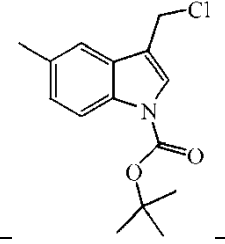
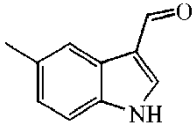
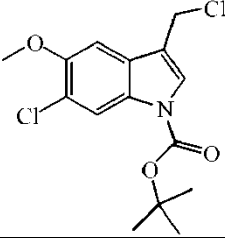
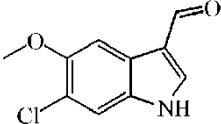
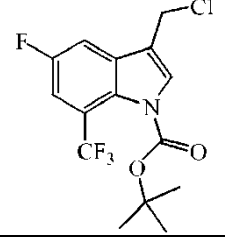
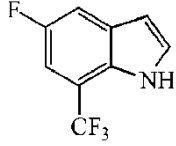
10

Ejemplo A53

Los siguientes intermedios se sintetizaron siguiendo una secuencia sintética análoga presentada en el Ejemplo A52. Para la preparación de algunos intermedios de la siguiente tabla, tuvo que seguirse solamente parte de la secuencia sintética en A52, por ejemplo, cuando uno de los intermedios en la secuencia estaba disponible en el mercado o en caso de que fuera bien conocida a partir de la bibliografía una preparación más eficaz para un intermedio en la secuencia.

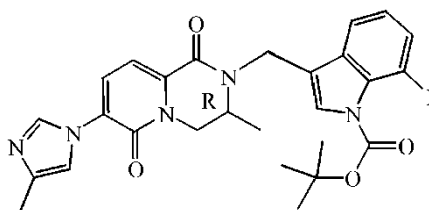
15

Estructura	Número de intermedio	Material de partida
	167	
	168	
	169	
	181	

	183	
	212	
	229	
	232	
	234	
	239	

Ejemplo A54

a) Preparación de intermedio 175

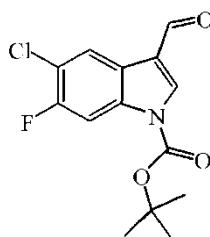


Usando condiciones experimentales análogas a las presentadas para la síntesis de **intermedio 47**, se obtuvo el intermedio 175 partiendo de **intermedio 169** e **intermedio 40**.

5

Ejemplo A55

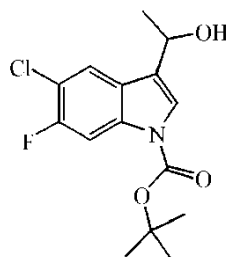
a) Preparación de intermedio 170



10

Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 163**, se preparó el **intermedio 170** partiendo de 5-cloro-6-fluoro-1H-indolo-3-carbaldehído disponible en el mercado.

b) Preparación de intermedio 171

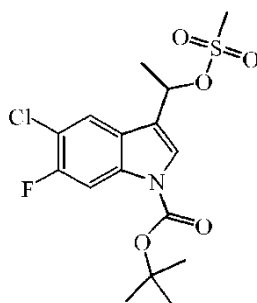


20

A una solución agitada de **intermedio 170** (6,34 g, 21,30 mmol) en THF (60 ml) a 0-5 °C se añadió cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 7,81 ml, 23,42 mmol). La reacción se agitó a 0-5 °C durante 30 min y después se calentó hasta t.a. La m.r. después se inactivó con agua. Se evaporó THF y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 98/2). Las fracciones puras se evaporaron y el producto se cristalizó en DIPE. Los cristales se retiraron por filtración y se secaron, produciendo **intermedio 171** (6,68 g, rendimiento cuantitativo).

25

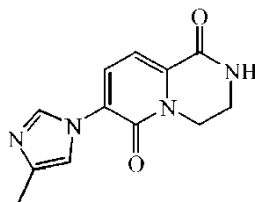
c) Preparación de intermedio 172



30

Se agitó **intermedio 171** (2 g, 6,38 mmol) en DCM (122 ml). Se añadió MsCl (1,46 g, 12,75 mmol), seguido de Et₃N (1,29 g, 12,75 mmol). La m.r. se agitó durante 2 h a t.a. Se añadió sol. de NaHCO₃ sat. y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se evaporó y se co-evaporó con tolueno para dar un material en bruto que contenía **intermedio 172**, que se usó sin purificación adicional para la reacción posterior (2,5 g).

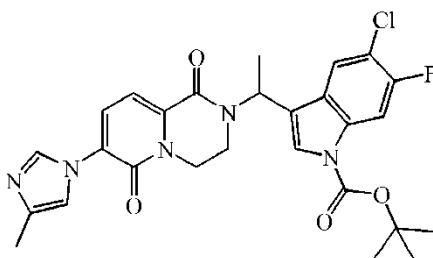
d) Preparación de intermedio 173



5 Se obtuvo intermedio 173 siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 40**.

d) Preparación de intermedio 174

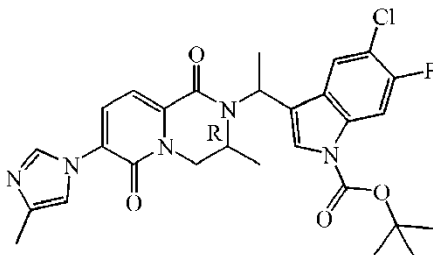
10



15 Usando condiciones experimentales análogas a las presentadas para la síntesis de **intermedio 47**, se obtuvo el intermedio 174 partiendo de **intermedio 172** e **intermedio 173**.

15

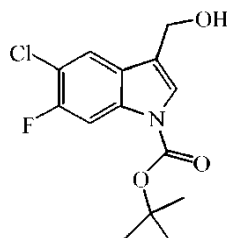
e) Preparación de intermedio 176



20 Usando condiciones experimentales análogas a las presentadas para la síntesis de **intermedio 47**, se obtuvo el intermedio 174 partiendo de **intermedio 172** e **intermedio 40**.

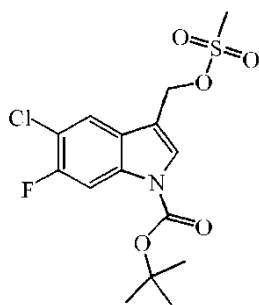
Ejemplo A56

25 a) Preparación de intermedio 177



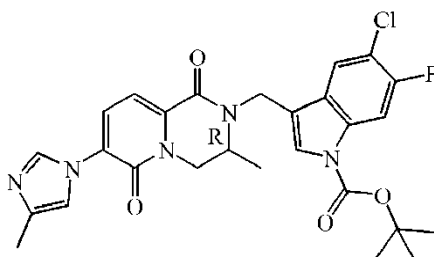
30 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 164**, partiendo de **intermedio 170** se obtuvo el **intermedio 177**.

b) Preparación de intermedio 178



5 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 172**, partiendo de **intermedio 177** se obtuvo el **intermedio 178**.

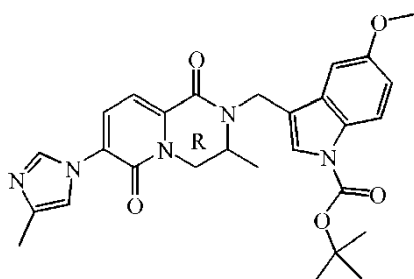
c) Preparación de intermedio 179



10 Usando condiciones experimentales análogas a las presentadas para la síntesis de **intermedio 47**, se obtuvo el **intermedio 179** partiendo de **intermedio 178** e **intermedio 40**.

Ejemplo A57

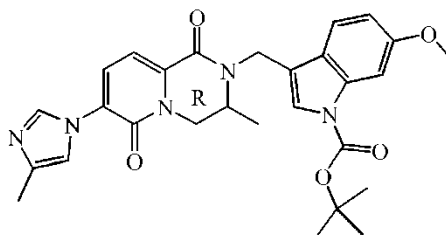
15 a) Preparación de intermedio 180



20 Usando condiciones experimentales análogas a las presentadas para la síntesis de **intermedio 47**, se obtuvo el **intermedio 180** partiendo de **intermedio 168** e **intermedio 40**.

Ejemplo A58

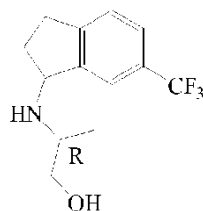
25 a) Preparación de intermedio 182



30 Usando condiciones experimentales análogas a las presentadas para la síntesis de **intermedio 47**, se obtuvo el **intermedio 180** partiendo de **intermedio 181** e **intermedio 40**.

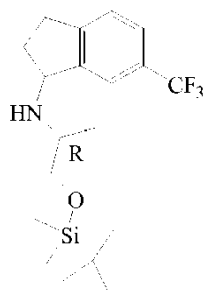
Ejemplo A59

a) Preparación de intermedio 184



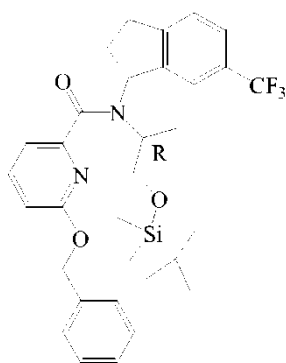
5 Se disolvió 6-(trifluorometil)indan-1-ol (420 mg, 2,08 mmol) en cloruro de tionilo (4,2 ml), se agitó a t.a. durante 5 h y después se evaporó hasta sequedad y se re-disolvió en N,N-dimetilacetamida (8 ml). Se añadieron D-alaninol (0,32 ml, 4,16 mmol) y DIPEA (1,03 ml), y la m.r. se agitó durante una noche a 70 °C. La m.r. después se inactivó con NaHCO₃ sat. ac. y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar un crudo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 0/100) para producir **intermedio 184** (185 mg, 34 %).

b) Preparación de intermedio 185



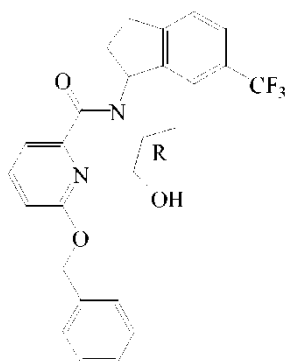
15 A una solución agitada de **intermedio 184** (185 mg, 0,71 mmol) en DCM (9,4 ml) se añadió imidazol (97 mg, 1,43 mmol) y después TBSCl (161 mg, 1,07 mmol). La m.r. se agitó durante una noche a t.a. Después se añadieron agua y DCM y se separaron las fases. La capa de agua se extrajo de nuevo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar un crudo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/ EtOAc 100/0 a 70/30) para dar **intermedio 185** (274 mg).

c) Preparación de intermedio 186



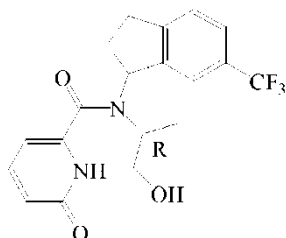
25 Se disolvió **intermedio 54** (374 mg, material en bruto) en acetonitrilo (5 ml) y se añadió en porciones de 1 ml a una solución de **intermedio 185** (141 mg, 0,38 mmol), DIPEA (0,65 ml, 3,78 mmol) y DMAP (231 mg, 1,89 mmol) en acetonitrilo (3,5 ml) a 70 °C. La m.r. se agitó a reflujo durante 90 min, después durante una noche a 70 °C. La reacción después se dejó que se enfriara hasta t.a. y se trató con NaHCO₃ ac. La mezcla se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar un crudo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 50/50). Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo **intermedio 186** (109 mg).

d) Preparación de intermedio 187



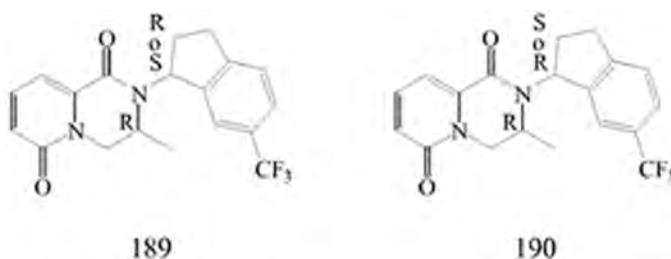
5 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de intermedio 4, se obtuvo el intermedio 187 partiendo de **intermedio 186**.

5 e) Preparación de intermedio 188



10 Se añadió Pd al 10 %/C (27) mg a una solución de **intermedio 187** (115 mg, 0,24 mmol) en MeOH (8,45 ml) a t.a. y la m.r. se hidrogenó (presión atmosférica) durante 2 h a t.a. El catalizador se filtró a través de dicalite® y el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar **intermedio 188** en bruto, que se usó sin purificación adicional para la reacción posterior (90 mg).

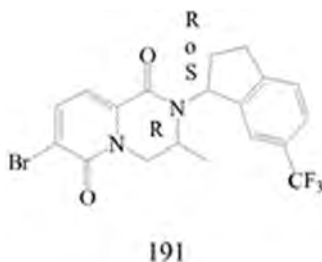
15 f) Preparación de intermedios 189 y 190



20 Se agitaron **intermedio 188** (90 mg, 0,24 mmol) y TPP (87 mg, 0,33 mmol) en THF (3 ml) a t.a. y después se añadió DIAD (64 μ l, 0,33 mmol) gota a gota mediante una jeringa. La m.r. se agitó durante una noche a t.a., después se evaporó hasta sequedad para dar un crudo, que se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/ EtOAc 95/5 a 0/100) para producir **intermedio 189** (45 mg; la fracción contiene también óxido de trifenilfosfina) e **intermedio 190** (19 mg).

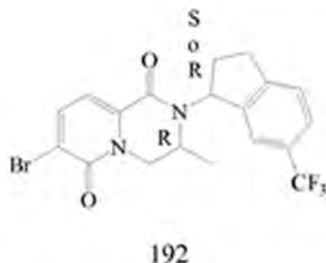
25 Los **intermedios 189** y **190** se usaron tal cual en las siguientes etapas de reacción, sin purificación adicional.

g) Preparación de intermedio 191



30

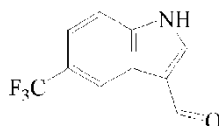
Se añadió bromo (4 μ l, 0,08 mmol) a una solución agitada de **intermedio 189** (25 mg, material no puro) en DCM (0,6 ml) y AcOH (0,14 ml). La m.r. se agitó durante una noche a t.a. y después se diluyó con DCM y se lavó con una sol. de NaHCO₃ sat. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar un crudo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 0/100). Después de recoger las fracciones y la evaporación del disolvente, se obtuvo intermedio 191 (16 mg, pureza del 79 % por LC-MS, 42 %).



10 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 191**, se obtuvo el **intermedio 192** partiendo de **intermedio 190**.

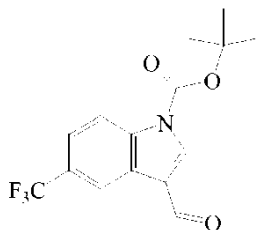
15 Ejemplo A60

a) Preparación de intermedio 199



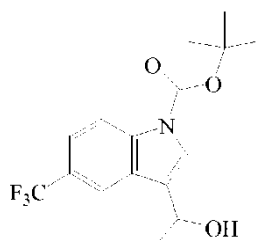
20 Se añadió oxiclорuro de fósforo (703 μ l, 7,56 mmol) gota a gota a 5 °C a DMF (8,36 ml) y la mezcla después se agitó durante 5 min a 5 °C y después a t.a. durante 45 min. Después de este tiempo la m.r. se enfrió de nuevo hasta 5 °C y se añadió 5-trifluorometilindol (1 g, 5,40 mmol) por partes. La m.r. se agitó adicionalmente durante 5 min a 5 °C, a t.a. durante 45 min y a 60 °C durante 1 h, después se vertió cuidadosamente en hielo y se neutralizó la solución (pH = 7) mediante la adición de una sol. de NaHCO₃ sat. Una parte del producto precipitó y se retiró por filtración para dar un primer lote de intermedio 199. El filtrado acuoso se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar un residuo oleoso, del cual precipitó el producto cuando se trituró con agua. La filtración del precipitado proporcionó un segundo lote de **intermedio 199**. Los dos lotes se secaron en el horno de vacío y se usaron tal cual en la siguiente etapa de reacción (1 g, 87 %).

30 b) Preparación de intermedio 200



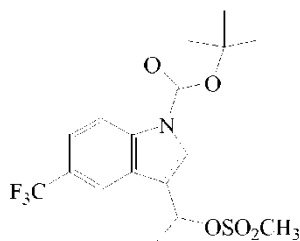
35 Se disolvió **intermedio 199** (1 g, 4,69 mmol) en THF (5 ml). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,251 g, 5,73 mmol), seguido de DMAP (5,73 mg, 0,05 mmol). La m.r. se agitó durante 1 h a t.a. hasta que el análisis por LC-MS mostró conversión completa. Después se añadió sol. de NaHCO₃ sat. La mayor parte del producto precipitó y se retiró por filtración y se secó en el horno de vacío. Se añadió DCM al filtrado y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se combinó con el precipitado secado y se co-evaporó con tolueno (x 2) para producir un material en bruto, que se usó sin purificación adicional para la etapa de reacción posterior (1,41 g, 96 %).

c) Preparación de intermedio 201



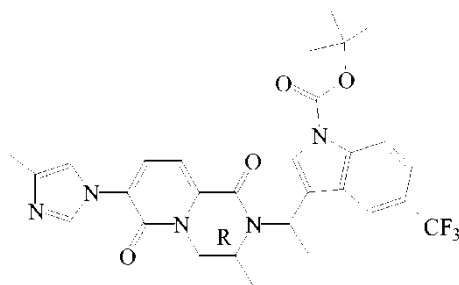
5 Se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en THF, 8,62 ml, 25,86 mmol) a **intermedio 200** (1,62 g, 5,17 mmol) en THF (17,3 ml) a 0 °C. Después de 30 min, se añadieron 4 equiv. más de bromuro de metilmagnesio a -78 °C. Después de 30 min la m.r. se inactivó a 0 °C con NH₄Cl, se llevó hasta t.a. y se vertió en EtOAc/agua. La capa orgánica se separó, la fase ac. se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron, para dar un material en bruto, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa de reacción (1,85 g).

10 d) Preparación de intermedio 202



15 Se agitó **intermedio 201** (1,12 g, 3,40 mmol) en DCM (9,5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Después se añadió Et₃N (0,71 ml, 5,10 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,40 ml, 5,10 mmol). Después de 20 min el análisis por LC-MS mostró que se había completado la reacción. Se añadió sol. de NaHCO₃ sat. y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se evaporó y se co-evaporó con tolueno para dar un material en bruto, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa de reacción (1,2 g).

20 e) Preparación de intermedio 203

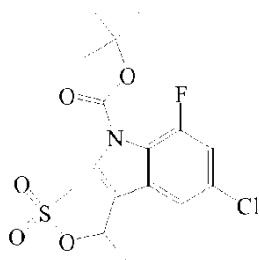


25 Se agitó **intermedio 40** (0,659 g, 2,55 mmol) en DMF (200 ml) en atmósfera de N₂. Se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 122 mg, 3,06 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se disolvió **intermedio 202** (1,2 g, material en bruto) en una pequeña cantidad de DMF y se añadió a 0 °C gota a gota a la m.r. La reacción se agitó a t.a. durante una noche. Después, se añadió agua, la capa ac. se extrajo con EtOAc (x 2), las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó, para dar un crudo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa de reacción.

30

Ejemplo A61

a) Preparación de intermedio 204



5 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 202**, se obtuvo el **intermedio 204** partiendo de 5-cloro-7-fluoroindol disponible en el mercado.

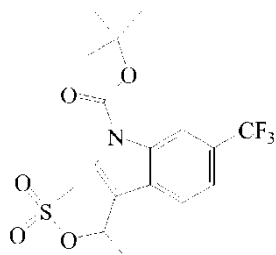
Ejemplo A62

10 Usando condiciones experimentales análogas a las presentadas para la síntesis de **intermedio 47**, partiendo de **intermedio 14** y el mesilato correspondiente, se obtuvieron los siguientes intermedios:

Número de intermedio	Estructura	Mesilato
205		Intermedio 194
206		Intermedio 195
207		Intermedio 196
208		Intermedio 197
209		Intermedio 198

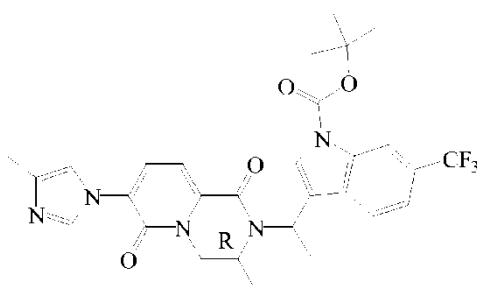
Ejemplo A63

a) Preparación de intermedio 210



5 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 172**, se obtuvo el **intermedio 210** partiendo de 6-trifluorometil-1*H*-indolo-3-carboxaldehído disponible en el mercado.

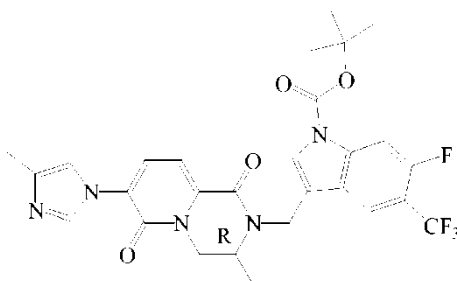
b) Preparación de intermedio 211



10 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 203**, se obtuvo el **intermedio 211** partiendo de **intermedio 210**.

Ejemplo A64

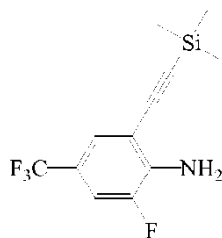
15 a) Preparación de intermedio 213



20 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 203**, se obtuvo el **intermedio 213** partiendo de **intermedio 40** e **intermedio 212**. Se obtuvo el **intermedio 213** junto con impurezas y se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (véase B37).

Ejemplo A65

25 a) Preparación de intermedio 218

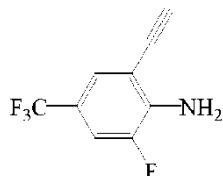


30 Se agitó 2-fluoro-6-yodo-4-(trifluorometil)-bencenammina (4,1 g, 13,44 mmol) en THF (29 ml) en N_2 . Se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (511 mg, 0,73 mmol), CuI (277 mg, 1,46 mmol), Et_3N (29 ml, 210,01 mmol) y trimetilsililacetileno (1,584 g, 16,13 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. Se añadió EtOAc y la mezcla

se filtró sobre dicalite®. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptano/EtOAc 100/0 a 99/1) para producir **intermedio 218** (2,77 g, 75 %).

b) Preparación de intermedio 219

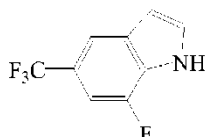
5



Se agitaron **intermedio 218** (2,75 g, 10,03 mmol), K_2CO_3 (1,37 g, 10,03 mmol) y MeOH (60 ml) durante 30 min. El K_2CO_3 sólido se retiró por filtración sobre dicalite® y el filtrado se evaporó para producir **intermedio 219** (2,04 g, cuantitativo).

10

c) Preparación de intermedio 220

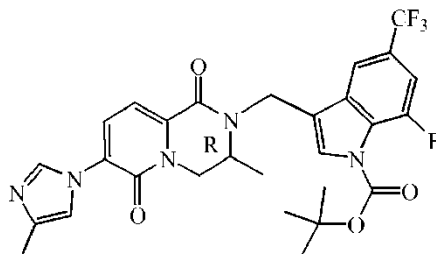


15

Se agitaron **intermedio 219** (2,04 g, 10,02 mmol), terc-butóxido potásico (2,25 g, 20,04 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (30 ml) a t.a. durante 24 h en N_2 . Se añadieron agua y HCl (1 N) hasta pH ácido, y después el producto se extrajo con DIPE. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptano/EtOAc 100/0 a 99/1) para producir **intermedio 220** (1,15 g, 56 %).

20

d) Preparación de intermedio 221



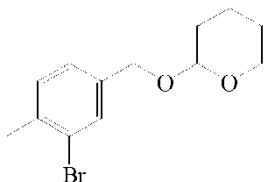
25

Siguiendo un procedimiento sintético similar al descrito en el ejemplo A52, se obtuvo el **intermedio 221** partiendo de **intermedio 220** e **intermedio 40**.

Ejemplo A66

30

a) Preparación de intermedio 222

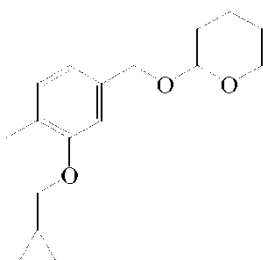


35

Se añadieron dihidropirano (0,655 ml, 7,162 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (56,7 mg, 0,298 mmol) a una solución de alcohol 3-bromo-4-metilbencílico (1,2 g, 5,968 mmol) en DCM (30 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante una noche a t.a., después se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ sat. (x 2), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; hexano/EtOAc 100/0 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir un aceite incoloro (1,4 g, 82 %).

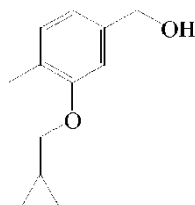
40

b) Preparación de intermedio 223



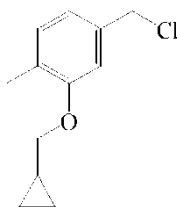
5 En un vial, a una solución de **intermedio 222** (1,4 g, 4,909 mmol) en ciclopropanometanol (5 ml) se añadieron K_3PO_4 (2,085 g, 9,82 mmol), 8-hidroxiquinolina (71 mg, 0,491 mmol) y CuI (187 mg, 0,982 mmol), mientras la mezcla se desgasificaba burbujeando N_2 . La mezcla se agitó a 110 °C durante 10 h, después se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; hexano/EtOAc 100/0 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **intermedio 223** (1,15 g).

10 c) Preparación de intermedio 224



15 Se añadió HCl (1 M, 0,208 ml) a una solución de **intermedio 223** (1,15 g) en MeOH (6 ml) a t.a. y la mezcla se agitó durante 2 h a la misma temperatura. El disolvente después se evaporó, se añadió $NaHCO_3$ sat. y el producto se extrajo con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir un aceite amarillo pegajoso (200 mg).

20 d) Preparación de intermedio 225

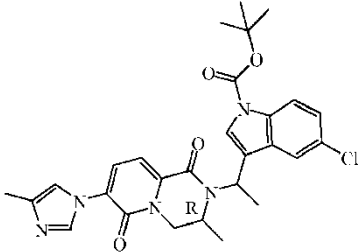
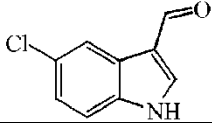
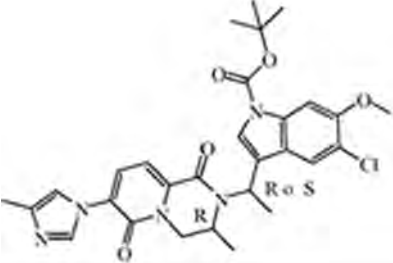
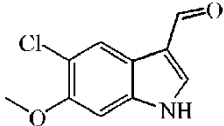
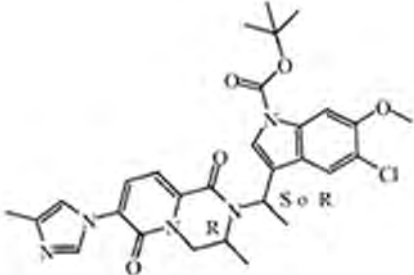
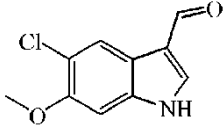
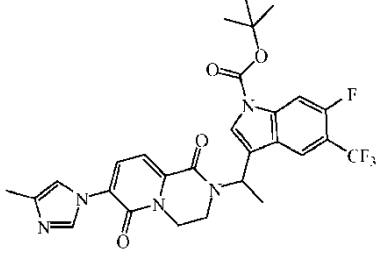
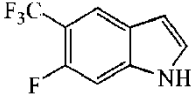
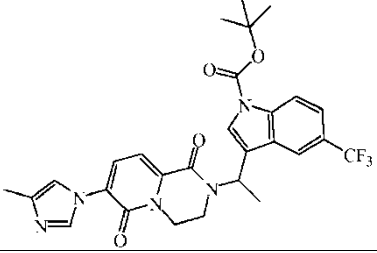


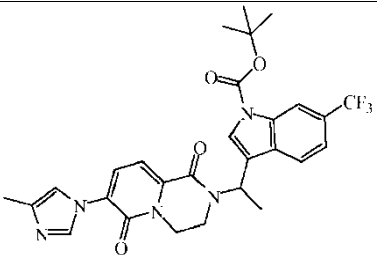
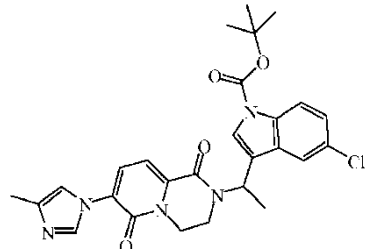
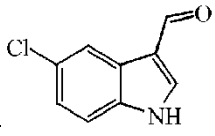
25 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 21**, se obtuvo el **intermedio 225** partiendo de **intermedio 224**.

Ejemplo A67

30 Los siguientes intermedios se sintetizaron siguiendo una secuencia sintética análoga presentada en el Ejemplo A60. Para la preparación de algunos intermedios de la siguiente tabla, tuvo que seguirse solamente parte de la secuencia sintética en A60, por ejemplo, cuando uno de los intermedios en la secuencia estaba disponible en el mercado o en caso de que fuera bien conocida a partir de la bibliografía una preparación más eficaz para un intermedio en la secuencia. La separación en diastereoisómeros, salvo que se indique otra cosa, se obtuvo por cromatografía convencional en columna ultrarrápida.

35

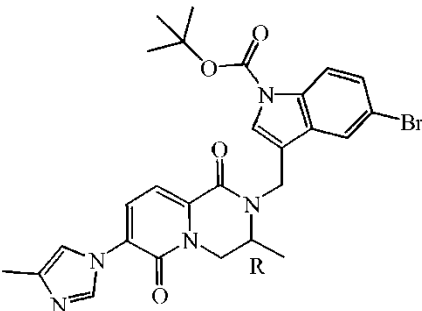
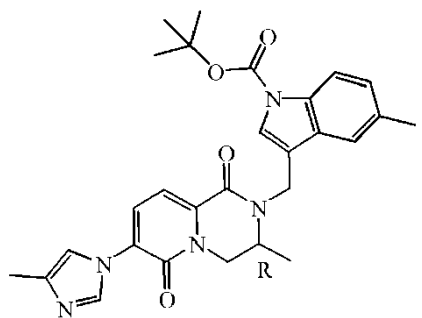
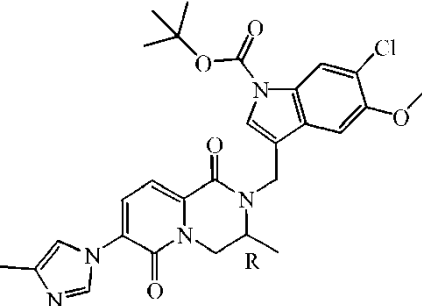
Estructura	Número de intermedio	Materiales de partida
	226	
		Intermedio 40
	227	
		Intermedio 40
	228	
		Intermedio 40
	243	
		Intermedio 173
	244	Intermedio 202
		Intermedio 173
	245	Intermedio 210
		Intermedio 173

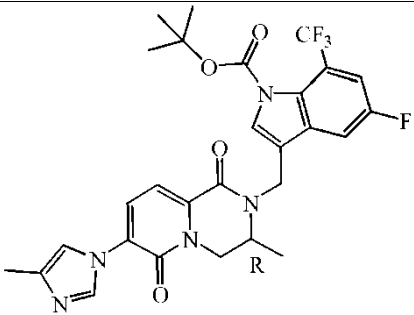
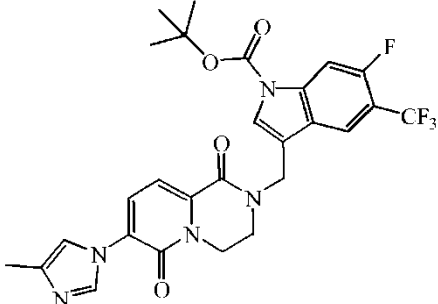
		
	262*	 Intermedio 173

*la reacción se ejecutó en presencia de 0,7 equivalentes de 18-corona-6

Ejemplo A68

- 5 Usando condiciones experimentales análogas a las presentadas para la síntesis de **intermedio 47**, se obtuvieron los siguientes intermedios:

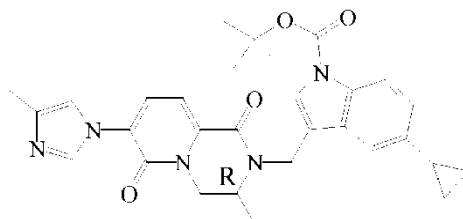
Número de intermedio	Estructura	Materiales de partida
230		Intermedio 229
		Intermedio 40
233		Intermedio 232
		Intermedio 40
235		Intermedio 234
		Intermedio 40
240		Intermedio 239

		Intermedio 40
241		Intermedio 212
		Intermedio 173

Ejemplo A69

a) Preparación de intermedio 231

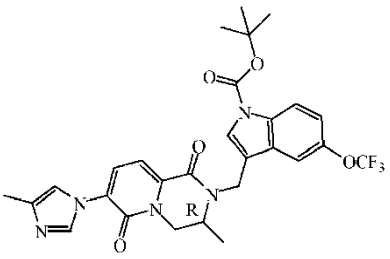
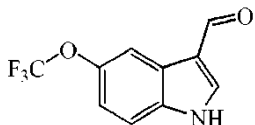
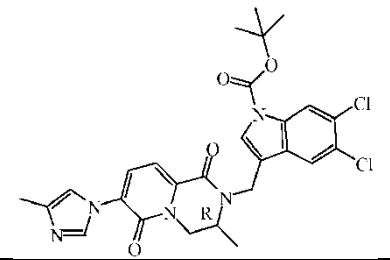
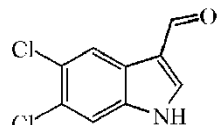
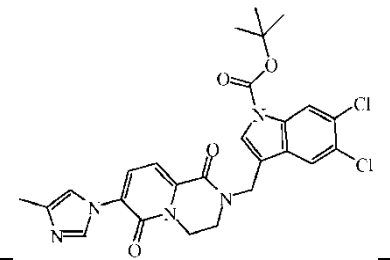
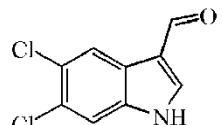
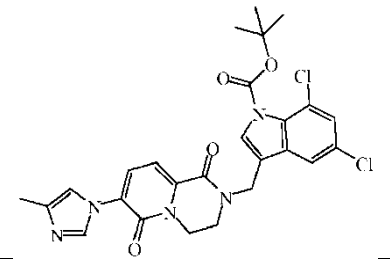
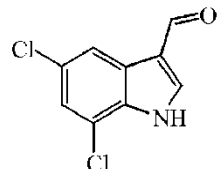
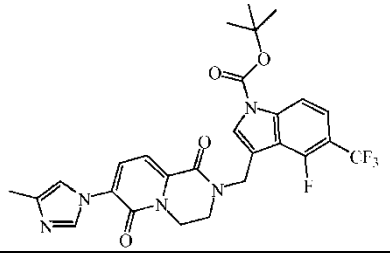
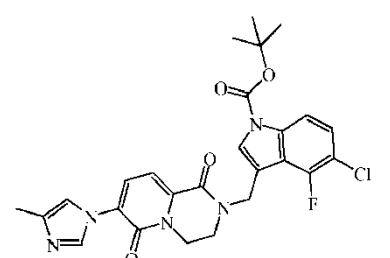
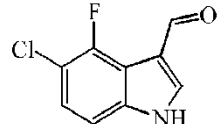
5



Un tubo a presión se cargó con **intermedio 230** (780 mg, 1,377 mmol), ácido ciclopropilborónico (154 mg, 1,798 mmol), triclorohexilfosfina (39 mg, 0,139 mmol) y tolueno (7 ml). Después, se añadieron Pd(OAc)₂ (32 mg, 0,07 mmol) y K₃PO₄ molido (1,023 g, 4,819 mmol). Finalmente, se añadió agua (0,4 ml) y se tapó el tubo y se colocó en un baño de aceite precalentado de 120 °C y la agitación se continuó durante 3 h. La m.r. se enfrió y se diluyó con agua (30 ml). Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con tolueno (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se trataron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 98/2) para producir **intermedio 231** (410 mg, 56 %).

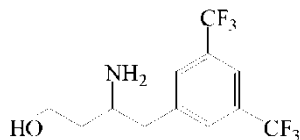
Ejemplo A70

Los siguientes intermedios se sintetizaron siguiendo una secuencia sintética análoga presentada en el Ejemplo A56. Para la preparación de algunos intermedios de la siguiente tabla, tuvo que seguirse solamente parte de la secuencia sintética en A56, por ejemplo, cuando uno de los intermedios en la secuencia estaba disponible en el mercado o en caso de que fuera bien conocida a partir de la bibliografía una preparación más eficaz para un intermedio en la secuencia.

Estructura	Número de intermedio	Materiales de partida
	236	
		Intermedio 40
	237	
		Intermedio 40
	238	
		Intermedio 173
	242	
		Intermedio 173
	260	Intermedio 259
		Intermedio 173
	261	
		Intermedio 173

Ejemplo A71a) Preparación de intermedio 246

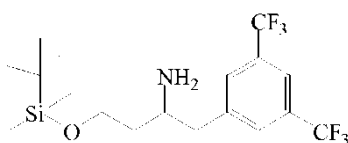
5



10 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 20**, se obtuvo el **intermedio 245** partiendo de ácido 3-amino-4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]butanoico (661 mg) disponible en el mercado.

b) Preparación de intermedio 247

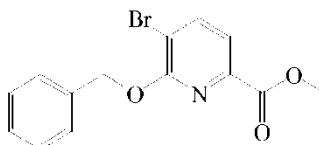
15



20 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 2**, se obtuvo el **intermedio 247** partiendo de **intermedio 246** (0,57 g).

c) Preparación de intermedio 248

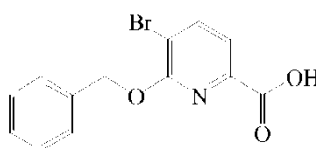
20



25 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 6**, se obtuvo el **intermedio 248** partiendo de 5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxilato de metilo y alcohol bencílico (6,942 g, rendimiento cuantitativo).

d) Preparación de intermedio 249

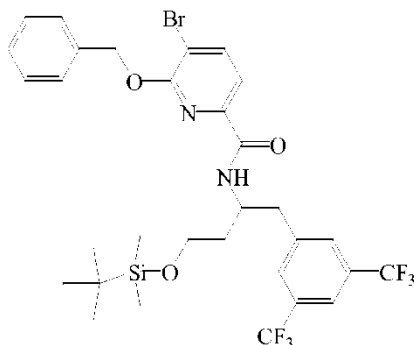
30



35 Usando condiciones experimentales similares a las presentadas para la síntesis de **intermedio 128**, se obtuvo el **intermedio 249** partiendo de **intermedio 248** (2,94 g).

e) Preparación de intermedio 250

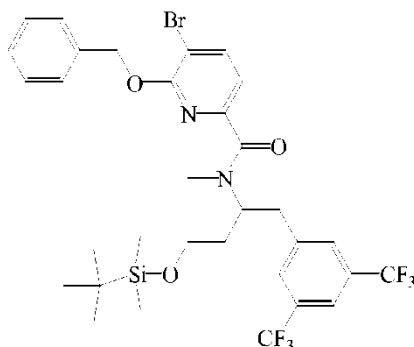
35



Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 3**, se obtuvo el **intermedio**

250 partiendo de **intermedio 247** e **intermedio 249** (571 mg).

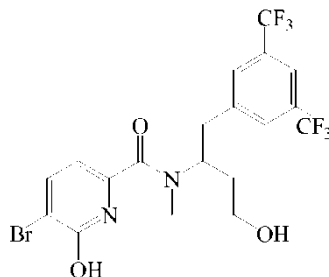
f) Preparación de intermedio 251



5

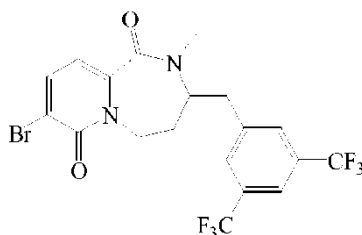
Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 34**, se obtuvo el **intermedio 251** partiendo de **intermedio 250** (130 mg).

10 g) Preparación de intermedio 252



15 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 46**, se obtuvo el **intermedio 252** partiendo de **intermedio 251** (93 mg).

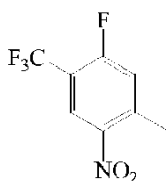
h) Preparación de intermedio 253



20 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 6**, se obtuvo el **intermedio 253** partiendo de **intermedio 252** (45 mg).

Ejemplo A72

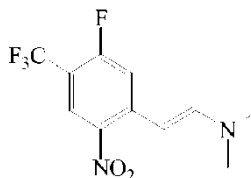
25 a) Preparación de intermedio 254



30 Se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (5,807 ml, 39,285 mmol) a una suspensión agitada de 1-yodo-2-fluoro-4-metil-5-nitro-benceno (5,52 g, 19,642 mmol), yoduro de cobre (5,611 g, 29,464 mmol) y fluoruro potásico (2,282 g, 39,285 mmol) en DMF seca (75 ml). La solución resultante se agitó a 70 °C. Se dejó que la reacción continuara durante una

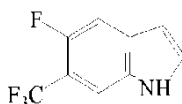
noche, después se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con NH₄Cl sat., agua y salmuera. La fase ac. se filtró a través de celite porque algunas sales insolubles crearon una emulsión: algo de fase org. adicional recogido del filtrado. La fase org. se recogió, se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, para dar un aceite naranja. El material se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (3,18 g, 73 %).

b) Preparación de intermedio 255



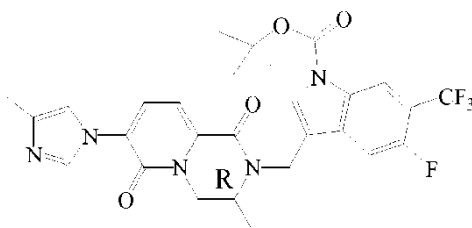
Se añadió *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (9,359 ml, 70,453 mmol) a una solución de **intermedio 254** (3,144 g, 14,091 mmol) en DMF seca (11 ml), y la m.r. se agitó a 100 °C. Inmediatamente después de la adición, la reacción se vuelve de roja a verde oscura. Después de 1 h la GC-MS muestra conversión completa en el producto deseado. Se dejó que la reacción se enfriara, después se vertió en agua: se forma ppt rojo oscuro, que se secó al vacío a 40 °C durante una noche y después al vacío a t.a. durante el fin de semana. El material se usó sin purificación adicional para la reacción posterior (3,344 g, 85 %).

c) Preparación de intermedio 256



Se calentaron **intermedio 255** (3,344 g, 12,02 mmol), gel de sílice (1,45 g) y polvo de hierro (3,393 g, 132,371 mmol) en tolueno (49 ml) y AcOH (30 ml) a 90 °C durante 90 min, después la mezcla se enfrió hasta t.a., se diluyó con EtOAc y se filtró sobre gel de sílice. El filtrado se evaporó y el residuo resultante se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ sat., después con agua y salmuera. La capa org. se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar un aceite oscuro, usado sin elaboración adicional en la siguiente etapa de reacción (2,587 g, cuantitativo).

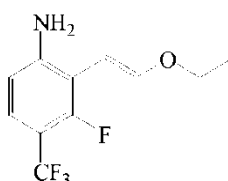
d) Preparación de intermedio 257



Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado en el Ejemplo A52, se obtuvo el **intermedio 257** partiendo de **intermedio 256** e **intermedio 40**.

Ejemplo A73

a) Preparación de intermedio 258



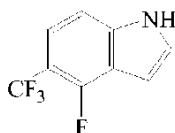
Mezcla E/Z

A una solución de 3-fluoro-2-yodo-4-(trifluorometil)-bencenammina (1,933 g, 6,337 mmol) y 2-(2-etoxietenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,632 g, 8,238 mmol) en DMF (13 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,798 g, 19,011 mmol) mientras se burbujeaba N₂ a través de la mezcla de reacción. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,155 g,

0,190 mmol) y se continuó la agitación a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc y la fase org. se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; hexano/EtOAc 100/0 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado (1,249 g, 79 %).

5

b) Preparación de intermedio 259



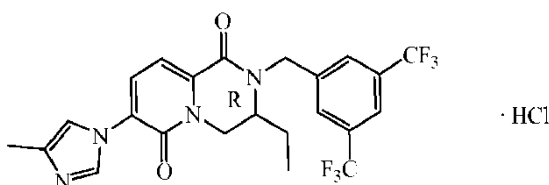
10 Se disolvió **intermedio 258** (1,249 g, 5,012 mmol) en AcOH (28,6 ml) en un tubo sellado. La mezcla resultante después se calentó a reflujo (125 °C) durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío y el AcOH residual se retiró por evaporación azeotrópica con tolueno. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; hexano/EtOAc 100/0 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado (840 mg, 83 %).

15

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

20 a) Preparación de compuesto 1

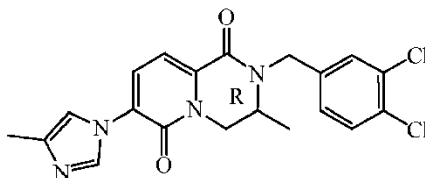


25 Se añadió CuI (0,096 g, 0,506 mmol) a una suspensión de **intermedio 7** (1,26 g, 2,53 mmol), Cs₂CO₃ (2,1 g, 6,32 mmol), 4-metilimidazol (0,415 g, 5,06 mmol) y *N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,080 ml, 0,506 mmol) en DMF (25 ml), mientras la reacción se desgasificaba burbujeando N₂ a través de la solución. La mezcla se calentó a 106 °C durante una noche. Después, se añadió agua y la capa ac. se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH/DCM 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, y se añadió HCl 4 N (1 equiv.). El **compuesto 1** (enantiómero R) se obtuvo puro después de recristalización en DIPE (0,177 g, 13 %).

30

Ejemplo B2

35 a) Preparación de compuesto 2



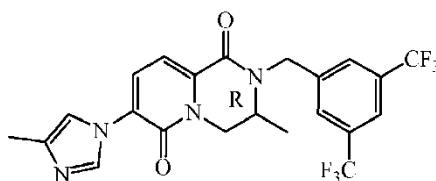
40 Se añadió CuI (0,118 g, 0,62 mmol) a una solución de **intermedio 29** (1,293 g, 3,1 mmol), 4-metilimidazol (0,255 g, 3,1 mmol), Cs₂CO₃ (2,12 g, 6,51 mmol) y *N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,098 ml, 0,62 mmol) en DMF (15 ml), mientras la reacción se desgasificaba burbujeando N₂ a través de la solución. Después, la mezcla se calentó a 110 °C durante una noche. Se añadió agua y la capa ac. se extrajo con EtOAc. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH/DCM 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **compuesto 2** (0,750 g, 58 %; enantiómero R).

45

Ejemplo B3

50 a) Preparación de compuesto 3

50



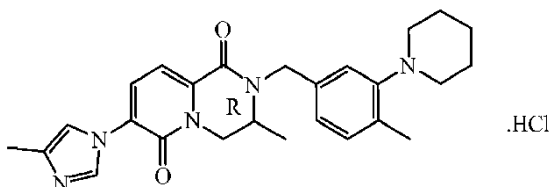
Se añadió CuI (0,221 g, 1,16 mmol) a una suspensión de **intermedio 15** (2,8 g, 5,8 mmol), Cs_2CO_3 (4,7 g, 14,5 mmol), 4-metilimidazol (0,952 g, 11,6 mmol) y *N,N*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,183 ml, 1,16 mmol) en DMF (58 ml), mientras la reacción se desgasificaba burbujeando N_2 a través de la solución. La mezcla se calentó a 106 °C durante una noche. Después, se añadió agua y la capa ac. se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH/DCM 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir **compuesto 3** (0,604 g, 21 %; enantiómero R).

a1) Preparación alternativa de compuesto 3

En un primer vial equipado con una barra magnética de agitación y un septo de tapón a rosca, una solución de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6 mg, 0,006 mmol) y 2-di-terc-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenilo (6 mg, 0,0125 mmol) en dioxano (0,17 ml) y tolueno (0,83 ml) se lavó abundantemente con N_2 y después se agitó a 120 °C durante 3 min. Un segundo vial, equipado con una barra magnética de agitación y un septo de tapón a rosca, se cargó con 4-metilimidazol (45 mg, 0,55 mmol) y K_3PO_4 (213 mg, 1 mmol), después con **intermedio 15** (242 mg, 0,5 mmol) y también se lavó abundantemente con N_2 . La solución premezclada de catalizador se añadió mediante una jeringa al segundo vial. La m.r. se calentó a 120 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a t.a., se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice MeOH/DCM 0/100 a 3/97). Las fracciones se recogieron y el disolvente se evaporó para dar **compuesto 3** (170 mg, 70 %; enantiómero R).

Ejemplo B4

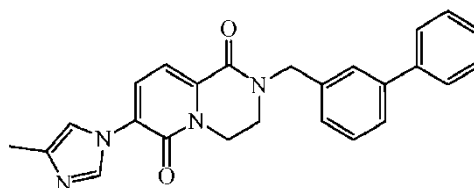
a) Preparación de compuesto 4



Se añadió CuI (0,041 g, 0,21 mmol) a una solución de **intermedio 22** (0,476 g, 1,07 mmol), Cs_2CO_3 (0,871 g, 2,68 mmol), 4-metilimidazol (0,176 g, 2,16 mmol) y *N,N*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,038 ml, 0,214 mmol) en DMF (5 ml), mientras la reacción se desgasificaba burbujeando N_2 a través de la solución. La mezcla se calentó a 110 °C durante una noche. Después, se añadió agua y la capa ac. se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH/DCM 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. El producto se disolvió en EtOAc (0,5 ml) y se añadió HCl 4 M (1,0 equiv.). El **compuesto 4** se obtuvo puro después de recristalización en DIPE (127 mg, 25 %; enantiómero R).

Ejemplo B5

a) Preparación de compuesto 5



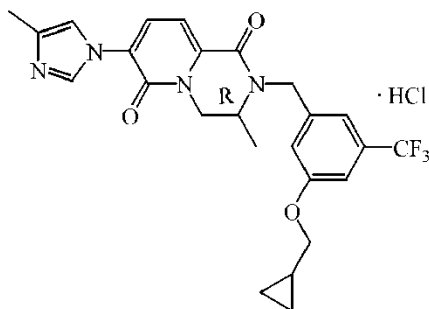
Se añadió CuI (0,102 g, 0,538 mmol) a una solución de **intermedio 34** (1,1 g, 2,69 mmol), Cs_2CO_3 (1,84 g, 5,65 mmol), 4-metilimidazol (0,22 g, 2,69 mmol) y *N,N*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,085 ml, 0,538 mmol) en DMF (10 ml), mientras la reacción se desgasificaba burbujeando N_2 a través de la solución. La mezcla se calentó a 110 °C durante una noche. Después, se añadió agua y la capa ac. se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en

columna ultrarrápida (sílice; MeOH/DCM 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío, para producir **compuesto 5** (0,5 g, 45 %).

Ejemplo B6

5

a) Preparación de compuesto 6

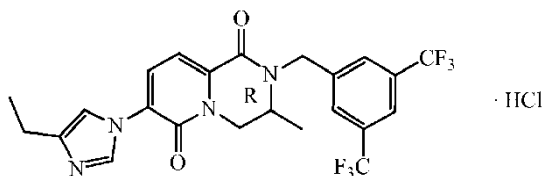


10 Se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,036 g, 0,91 mmol) a una solución agitada de **intermedio 40** (material en bruto, 0,83 mmol) en DMF (2,5 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 15 min y después se añadió **intermedio 99** (material en bruto, 0,83 mmol). La m.r. se agitó durante 4 h a t.a., después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM-MeOH (9:1, v/v)/DCM, 0/100 a 35/65). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. El producto (0,07 g) se disolvió en EtOAc (2 ml), después se añadió HCl 4 M en dioxano para obtener la sal clorhidrato. El disolvente se evaporó y el producto se trituró con DIPE para producir el **compuesto 6** en forma de un sólido pardo pálido (0,048 g, 69 % en dos etapas; enantiómero R).

Ejemplo B7

20

a) Preparación de compuesto 7

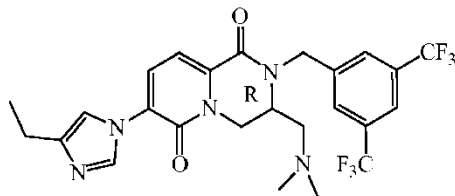


25 Se añadió acetato de amonio (659 mg, 8,55 mmol) a una solución agitada de **intermedio 19** (1,71 mmol, material en bruto) en AcOH (3,5 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 1 h a reflujo, después se enfrió hasta t.a. y se vertió en hielo/agua. Se añadió NaOH ac. al 50 % lentamente hasta pH básico. El producto se extrajo con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/heptano 0/100 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. El producto se disolvió en EtOAc, después se añadió HCl 4 M en dioxano para obtener la sal HCl. El disolvente se evaporó y el producto se trituró con DIPE para producir **compuesto 7** en forma de un sólido blanco (35 % en 4 etapas; enantiómero R).

Ejemplo B8

35

a) Preparación de compuesto 8



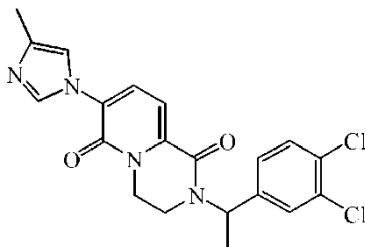
40 Se añadió dimetilamina (solución al 40 % en agua, 0,062 ml, 0,49 mmol) a una solución de **intermedio 103** (material en bruto, 0,098 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche, después se añadieron 5 equiv. adicionales de dimetilamina. La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Se añadieron EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH/DCM 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron

y se concentraron al vacío. El sólido se trituró en DIPE para producir **compuesto 8** (0,010 g, 19 % en dos etapas; enantiómero R).

Ejemplo B9

5

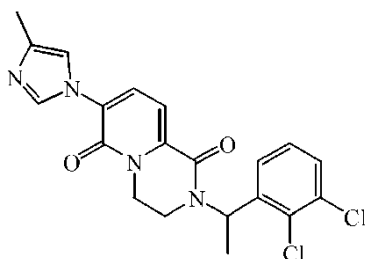
a) Preparación de compuestos 9 (mezcla racémica), 9a (enantiómero R o S) y 9b (enantiómero S o R)



10 Se añadió CuI (0,120 g, 0,633 mmol) a una solución de **intermedio 57** (1,316 g, 3,163 mmol), Cs₂CO₃ (2,576 g, 7,907 mmol), 4-metilimidazol (0,519 g, 6,325 mmol) y *N,N*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,1 ml, 0,633 mmol) en DMF seca (30 ml), mientras la reacción se desgasificaba burbujeando N₂ a través de la solución. La mezcla se calentó a 110 °C durante 24 h. Después, se añadió agua y la capa ac. se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. El compuesto 9 se obtuvo puro después de recristalización en EtOAc al 5 % en DIPE (435 mg, 33 %, rac.), y posteriormente se separó en sus enantiómeros por SFC preparativa (Chiralpak Diacel OJ 20 x 250 mm; fase móvil (CO₂, MeOH con iPrNH₂ al 0,2 %)). Las fracciones que contenían los enantiómeros separados se recogieron, se evaporaron, se disolvieron de nuevo en MeOH y el disolvente se evaporó de nuevo, para producir los compuestos puros deseados. Rendimiento: 165 mg de **compuesto 9a** (40 %; enantiómero R o S) y 161 mg de **compuesto 9b** (39 %; enantiómero S o R).

Ejemplo B10

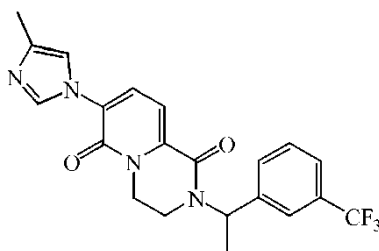
25 a) Preparación de compuestos 10 (mezcla racémica), 10a (enantiómero R o S) y 10b (enantiómero S o R)



30 Se añadió CuI (73 mg, 0,384 mmol) a una solución de **intermedio 56** (0,8 g, 1,92 mmol), Cs₂CO₃ (1,56 g, 4,8 mmol), 4-metilimidazol (0,315 g, 3,84 mmol) y *N,N*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,06 ml, 0,384 mmol) en DMF seca (19 ml), mientras la reacción se desgasificaba burbujeando N₂ a través de la solución. La mezcla se calentó a 106 °C durante una noche. Después, se añadió agua y la capa ac. se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. El compuesto 10 (racémico) se obtuvo puro después de recristalización en DIPE (138 mg, 17 %, rac.), y posteriormente se separó en sus enantiómeros por SFC preparativa (Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm; fase móvil (CO₂, MeOH con iPrNH₂ al 0,2 %)). Las fracciones que contenían los enantiómeros separados se recogieron, se evaporaron, se disolvieron de nuevo en MeOH y el disolvente se evaporó de nuevo, para producir los compuestos puros deseados. Rendimiento: 46 mg de **compuesto 10a** (39 %; enantiómero R o S) y 49 mg de **compuesto 10b** (41 %; enantiómero S o R).

Ejemplo B11

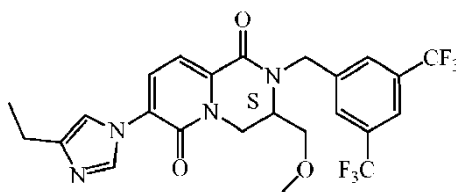
45 a) Preparación de compuestos 11 (racémico), 11a (enantiómero R o S) y 11b (enantiómero S o R)



Se añadieron 4-metilimidazol (246 mg, 3 mmol), yoduro de cobre (38 mg, 0,2 mmol) y Cs_2CO_3 (977 mg, 3 mmol) a la m.r. en bruto que contenía intermedio 58 (material en bruto, 1 mmol en 20 ml de DMF). Se burbujeó N_2 a través de la mezcla durante 5 min antes de que ésta se calentara en un matraz sellado a 110 °C en atmósfera de N_2 durante 48 h. La mezcla se enfrió hasta t.a. y se repartió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). Como la fase acuosa esta turbia, se añadió EDTA (5,6 g, 15 mmol) y la mezcla bifásica se agitó durante 5 min, hasta que la fase ac. se volvió transparente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y el disolvente se evaporó proporcionando el compuesto racémico 11 en forma de un aceite pardo, que se separó en enantiómeros por HPLC preparativa (Chiralpak Diacel OD 20 x 250 mm, fase móvil (MeOH al 24 % con $i\text{PrNH}_2$ al 0,2 %/ CO_2 al 76 % mantenida 12,0 min, después MeOH del 24 al 50 % con $i\text{PrNH}_2$ al 0,2 % a tasa del 15 % y mantenida 2,0 min al 50 %)). Rendimiento: 112 mg de **compuesto 11a** (sólido beige, 27 %; enantiómero R o S; enantiómero A (SFC-MS)) y 109 mg de **compuesto 11b** (sólido beige, 26 %; enantiómero S o R; enantiómero B (SFC-MS)).

Ejemplo B12

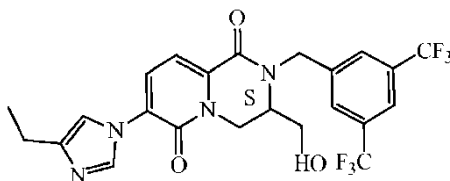
a) Preparación de compuesto 12



Partiendo de (S)-2-amino-3-metoxi-1-propanol y 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído, se preparó el **compuesto 12** (enantiómero S) por analogía a los procedimientos presentados para la síntesis de **compuesto 7**.

Ejemplo B13

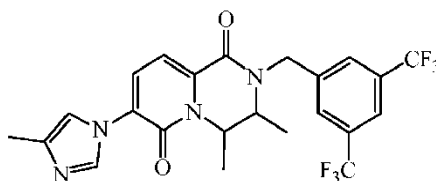
a) Preparación de compuesto 13



Se añadió tribromuro de boro (0,093 ml, 0,98 mmol) a una solución de **compuesto 12** (0,052 g, 0,098 ml) en DCM (2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 5 h, después se añadió NaHCO_3 sat. ac. El producto se extrajo con DCM (x 2), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron, produciendo compuesto 13 (enantiómero S).

Ejemplo B 14

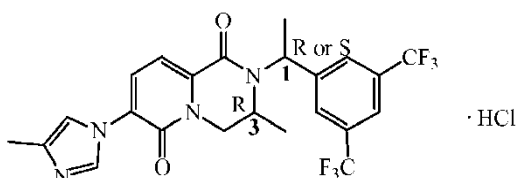
a) Preparación de compuestos 14 (racémico), 14a (cis A) y 14b (cis B)



Partiendo de **intermedio 59**, se obtuvo el **compuesto 14** siguiendo una ruta sintética análoga a la descrita para **compuesto 7**. La mezcla se separó posteriormente en enantiómeros por SFC preparativa (Chiralpak Diacel OD 20 x 250 mm, fase móvil (CO₂, MeOH con iPrNH₂ al 0,2 %)). Rendimiento: 23 mg de **compuesto 14a** (49 %; enantiómero R,S o S,R; cis A) y 19 mg de **compuesto 14b** (40 %; enantiómero S,R o R,S; cis B).

Ejemplo B15

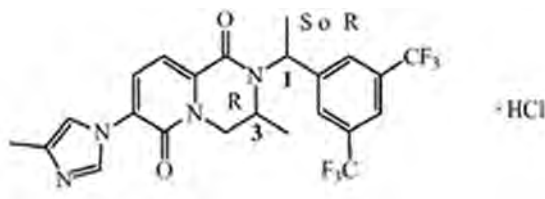
a) Preparación de compuesto 111



Partiendo de **intermedio 104**, se preparó el **compuesto 111** (R/R o diastereoisómero S) por analogía al procedimiento B3.a1, presentado para la síntesis de **compuesto 3**. El producto se disolvió posteriormente en EtOAc y se trató con un pequeño exceso de HCl (4 M en dioxano) para obtener la sal clorhidrato (.HCl). El disolvente después se evaporó y el residuo se trituroó con DIPE para dar un sólido blanco (38 %) (1R o 1S, 3R; diastereómero A (SFC-MS)).

Ejemplo B16

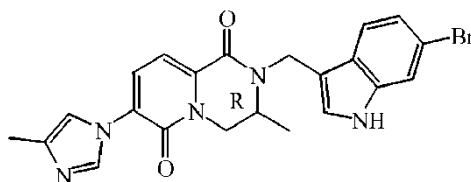
a) Preparación de compuesto 112



Partiendo de **intermedio 105**, se preparó el **compuesto 112** por analogía al procedimiento B3.a1 presentado para la síntesis de **compuesto 3**. El producto se disolvió posteriormente en EtOAc y se trató con un pequeño exceso de HCl (4 M en dioxano) para obtener la sal clorhidrato (.HCl). El disolvente después se evaporó y el residuo se trituroó con DIPE para dar un sólido blanco (43 %; 1S o 1R, 3R; diastereómero B (SFC-MS)).

Ejemplo B17

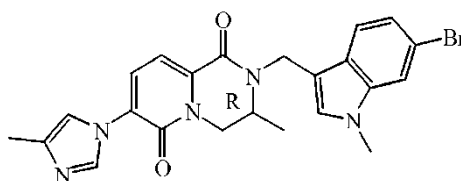
a) Preparación de compuesto 125



Se disolvió **intermedio 141** (470 mg, 0,83 mmol) en DCM (9,4 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. Se añadió TFA (1 ml, 13,067 mmol) y la m.r. se agitó durante una noche a t.a., después se añadió gota a gota a una mezcla de DCM/NaHCO₃ (sat. ac.) y se agitó durante 20 min. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar un crudo, que se suspendió en DIPE, en agitación. El sólido así obtenido se filtró y se secó al vacío a 45 °C, para producir **compuesto 125** (351 mg, 58 %; enantiómero R).

Ejemplo B18

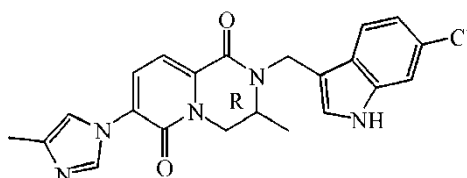
a) Preparación de compuesto 177



5 Se disolvió **compuesto 125** (170 mg, 0,365 mmol) en DMF (13 ml) en atmósfera de N₂, después se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 17 mg, 0,413 mmol). La m.r. se agitó a t.a. durante 10 min, después se añadió yoduro de metilo (0,025 ml, 0,402 mmol). La m.r. se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadió una cantidad adicional de yoduro de metilo (15 µl; 0,65 equiv.), y la reacción se agitó durante una noche. Se añadieron 11 µl más de yoduro de metilo (11 µl; 0,5 equiv.) y la m.r. se agitó durante 3 h. Posteriormente, se añadieron 14 mg de NaH (0,95 equiv.) y la reacción se dejó en agitación durante 3 h adicionales, después el disolvente se evaporó y la m.r. se añadió gota a gota a una mezcla de DCM y agua, y la mezcla se dejó agitar durante 20 min. La capa orgánica después se separó, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se evaporó al vacío para dar un crudo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH/DCM 0/100 5/95): las fracciones deseadas se recogieron, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se suspendió en DIPE, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío a 40 °C durante una noche para producir **compuesto 177** (69 mg, 40 %; enantiómero R).

15 Ejemplo B19

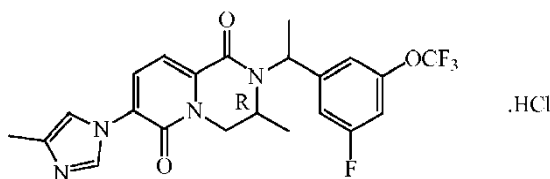
a) Preparación de compuesto 179



20 Partiendo de **intermedio 142** e **intermedio 40**, se preparó el **compuesto 179** (enantiómero R) por analogía al procedimiento presentado para la síntesis de **intermedio 34**. Se obtuvo la forma desprotegida como único producto después de cromatografía en columna ultrarrápida (25 %; enantiómero R).

25 Ejemplo B20

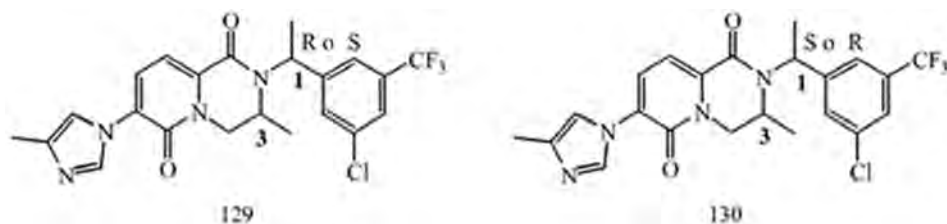
a) Preparación de compuestos 175, 127 y 126



30 Partiendo de **intermedio 40** e **intermedio 106**, se obtuvo el **compuesto 175** siguiendo una ruta sintética análoga a la descrita para el **compuesto 6**, en presencia de 1 equiv. de bromuro de litio. La mezcla se separó posteriormente en diastereoisómeros por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/EtOAc 100/0 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. Los diastereoisómeros separados se disolvieron en DCM y se añadió HCl 4 M en dioxano (1 equiv.) para obtener la sal HCl. El disolvente se evaporó y los productos se trituraron con Et₂O. Rendimiento: 75 mg de **compuesto 127** (8 %; diastereoisómero R,S o R,R, que contenía un 4 % de **compuesto 126**) y 27 mg de **compuesto 126** (3 %; diastereoisómero R,R o R,S).

40 Ejemplo B21

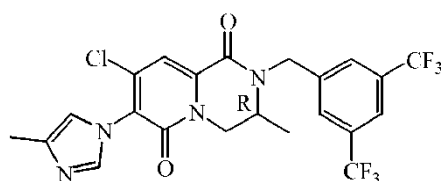
a) Preparación de compuestos 130 y 129



Partiendo de **intermedio 40** e **intermedio 143**, se obtuvo una mezcla de **compuesto 130** y **compuesto 129** en forma de una sal HCl siguiendo una ruta sintética análoga a la descrita para el **compuesto 6** (Ejemplo B6), en presencia de 1 equiv. de bromuro de litio. La mezcla se separó posteriormente en diastereoisómeros por SFC preparativa (Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm, fase móvil (CO₂, EtOH con iPrNH₂ al 0,2 %)). Rendimiento: 105 mg de **compuesto 130** (23 %; 1S o 1R, 3R; diastereómero A (SFC-MS)) y 182 mg de **compuesto 129** (41 %; 1R o 1S, 3R; diastereómero B (SFC-MS)).

10 Ejemplo B22

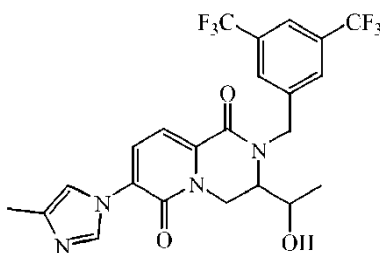
a) Preparación de compuesto 150



Se añadió oxiclorigo de fósforo (1 equiv.) a una solución agitada de **intermedio 158** (45 mg, 0,0875 mmol) en acetonitrilo (0,9 ml). La mezcla se calentó a 90 °C en un tubo sellado durante 18 h, después se añadió más oxiclorigo de fósforo (1 equiv.) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 h. Se añadió otro equiv. de oxiclorigo de fósforo y la reacción se calentó a 90 °C durante 18 h adicionales, después se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. Rendimiento: 21 mg de **compuesto 150** (46 %, enantiómero R).

25 Ejemplo B23

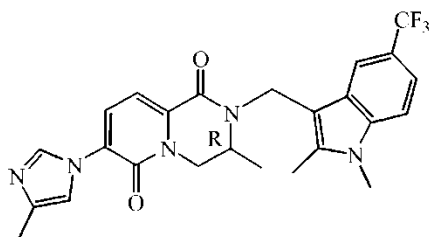
a) Preparación de compuesto 167



Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,6 M en THF, 0,85 ml, 1,184 mmol) por partes a una solución agitada de **intermedio 157** (370 mg, 0,742 mmol) en THF seco (15 ml) en N₂ a 5 °C. La mezcla se agitó a 5 °C durante 3 h, después se añadió bromuro de metilmagnesio adicional (0,37 ml, 0,519 mmol) por partes en N₂ a 5 °C. La m.r. se agitó a t.a. durante una noche, después se diluyó con NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 95/5). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir un aceite amarillo. El producto se purificó por cromatografía en fase inversa dos veces, usando (agua al 81 % con TFA al 0,1 %/MeCN al 19 %-MeOH hasta agua al 45 % con TFA al 0,1 %/MeCN al 55 %-MeOH) y después (agua al 75 % (NH₄HCO₃ 25 mM)/MeCN al 25 %-MeOH hasta agua al 0 % (NH₄HCO₃ 25 mM)/MeCN al 100 %-MeOH). Rendimiento: 9 mg de **compuesto 167** (2 %).

40 Ejemplo B24

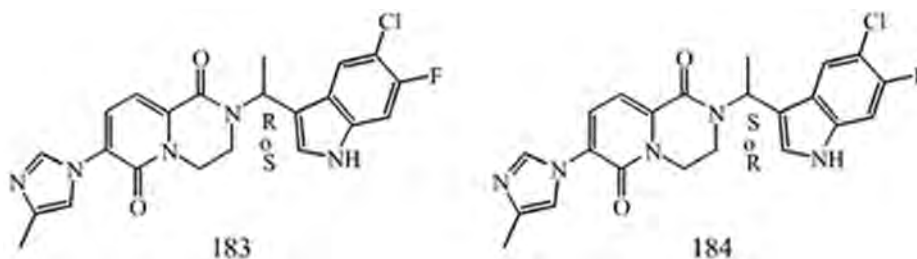
a) Preparación de compuesto 181



A t.a. y en atmósfera de N₂, se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 9 mg, 0,22 mmol) a una solución de **compuesto 180** (94 mg, 0,2 mmol) en DMF (3,2 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 15 min, después se añadió yoduro de metilo (14 µl, 0,22 mmol). La m.r. se agitó durante 90 min, después se añadieron 3 gotas de agua. Se retiró DMF al vacío. El residuo se disolvió en DCM y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se cristalizó en Et₂O. Los cristales se retiraron por filtración y se secaron, produciendo **compuesto 181** en forma de un sólido blanco (60 mg, 62 %).

10 Ejemplo B25

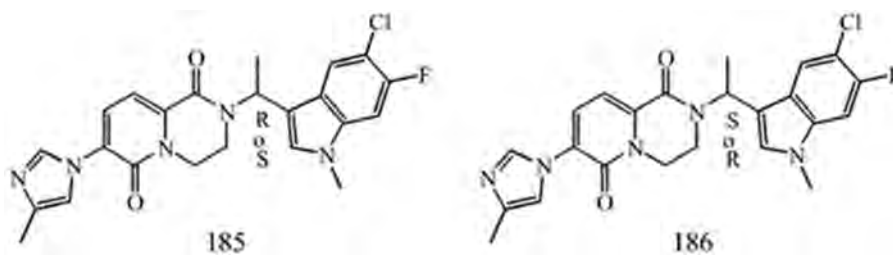
a) Preparación de compuestos 183 y 184



15 Partiendo de **intermedio 174**, se obtuvo una mezcla de **compuesto 183** y **compuesto 184** siguiendo una ruta sintética análoga a la descrita para el **compuesto 125** (Ejemplo B17). La mezcla se separó posteriormente en enantiómeros por SFC preparativa (Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm, fase móvil (CO₂, EtOH con iPrNH₂ al 0,2 %)). Rendimiento: 93 mg de **compuesto 183** (9 %; R o S; enantiómero A (SFC-MS)) y 90 mg de **compuesto 184** (8 %; S o R; enantiómero B (SFC-MS)).

25 Ejemplo B26

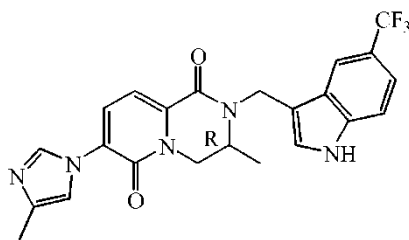
a) Preparación de compuestos 185 y 186



30 Una mezcla de compuestos 183 y 184 (véase B25.a) se procesó siguiendo una ruta sintética similar a la descrita para la síntesis de **compuesto 181** (Ejemplo B24) para producir una mezcla de **compuesto 185** y **compuesto 186**. La mezcla se separó posteriormente en enantiómeros por SFC preparativa (Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm, fase móvil (CO₂, EtOH con iPrNH₂ al 0,2 %)). Rendimiento: 139 mg de **compuesto 185** (38 %; R o S; enantiómero A (SFC-MS)) y 135 mg de **compuesto 186** (37 %; S o R; enantiómero B (SFC-MS)).

35 Ejemplo B27

a) Preparación de compuesto 198

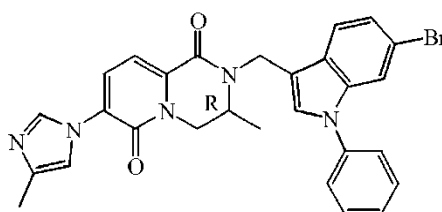


Partiendo de **intermedio 167**, se obtuvo el compuesto 198 siguiendo una ruta sintética análoga a la descrita para el **compuesto 6** (Ejemplo B6).

5

Ejemplo B28

a) Preparación de compuesto 199



10

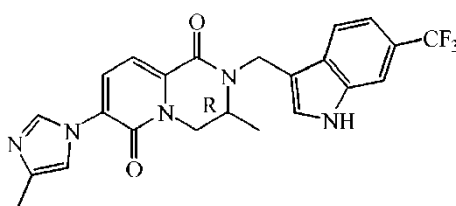
Se disolvió **compuesto 125** (125 mg, 0,27 mmol) en DCM (6 ml). La solución se agitó durante 5 min, después se añadieron ácido fenilborónico (66 mg, 0,54 mmol), acetato de cobre (97 mg, 0,54 mmol), tamices moleculares, piridina (45 μ l, 0,56 mmol) y Et₃N (75 μ l, 0,54 mmol) y la m.r. se agitó durante una noche a t.a. Después de la noche, se añadieron 2 equiv. de ácido fenilborónico y 2 equiv. de acetato de cobre. La m.r. se agitó de nuevo durante una noche a t.a. Después de este tiempo la mezcla de reacción se filtró a través de celite. Se añadieron agua y salmuera al filtrado, y todos disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se filtró y el filtrado se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se retiró por filtración y el disolvente se evaporó al vacío para producir un intermedio (95 mg), que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 50/50). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron, para producir **compuesto 199** (16 mg, 11 %).

15

20

Ejemplo B29

a) Preparación de compuesto 203



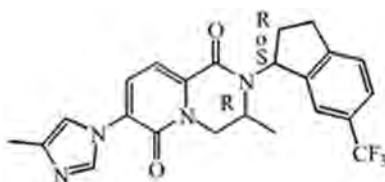
30

Partiendo de **intermedio 183**, se obtuvo el compuesto 203 siguiendo una ruta sintética análoga a la descrita para el **compuesto 6** (Ejemplo B6).

Ejemplo B30

a) Preparación de compuesto 204

35



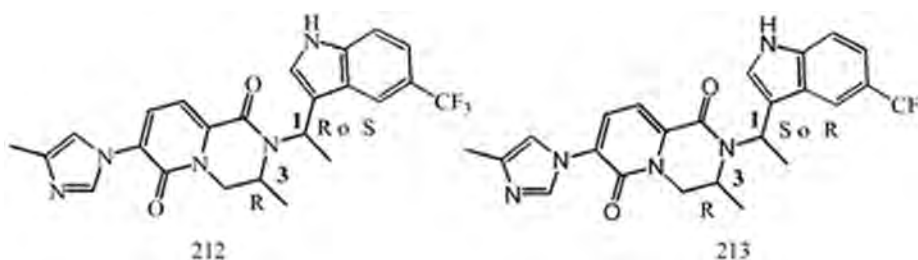
40

En un primer vial equipado con una barra magnética de agitación y un septo de tapón a rosca, una solución de Pd₂(dba)₃ (3 mg, 0,004 mmol) y 2-di-terc-butilfosfina-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (3 mg, 0,007 mmol) en dioxano (0,1 ml) y tolueno (0,45 ml) se lavó abundantemente con N₂ y después se agitó a 120 °C durante 3

min. Un segundo vial, equipado con una barra magnética de agitación y un septo de tapón a rosca, se cargó con 4-metilimidazol (3 mg, 0,04 mmol) y K_3PO_4 (8 mg, 0,04 mmol), después con **intermedio 191** (8 mg, 0,02 mmol) y también se lavó abundantemente con N_2 . La solución premezclada de catalizador se añadió mediante una jeringa al segundo vial. La m.r. se calentó a 120 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a t.a., se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, y la capa orgánica se filtró sobre un filtro de columna Isolute® HM-N (forma modificada de tierra de diatomeas) para retirar el agua. El disolvente se retiró bajo una corriente de N_2 y el crudo se concentró al vacío antes de purificarse por HPLC preparativa (RP SunFire Prep C18 OBD-10 μm , 30 x 150 mm; Fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25 % en agua + acetonitrilo al 5 %/acetonitrilo), para producir **compuesto 204** (6 mg, 75 %).

10 Ejemplo B31

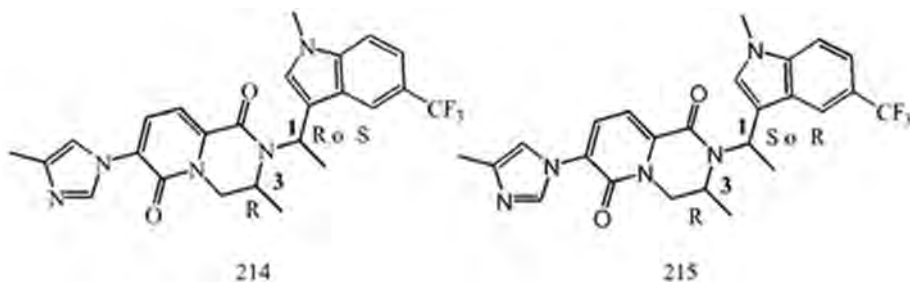
a) Preparación de compuestos 212 y 213



15 Se disolvió **intermedio 203** (1,2 g) en DCM (24 ml). Se añadió TFA (4,84 ml) y la m.r. se agitó hasta completarse la reacción. El disolvente después se evaporó, se añadieron EtOAc y $NaHCO_3$ sat. ac. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. Después de la filtración, el disolvente se evaporó al vacío para dar un material en bruto (808 mg). Se purificaron 90 mg del crudo por SFC preparativa (Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm, fase móvil (CO_2 , MeOH con $iPrNH_2$ al 0,2 %)). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. Rendimiento: 40 mg de **compuesto 212** (1R o 1S, 3R; diastereoisómero A (SFC-MS), polvo blanco) y 7 mg de **compuesto 213** (1S o 1R, 3R; diastereoisómero B (SFC-MS), polvo blanco).

25 Ejemplo B32

a) Preparación de compuestos 214 y 215

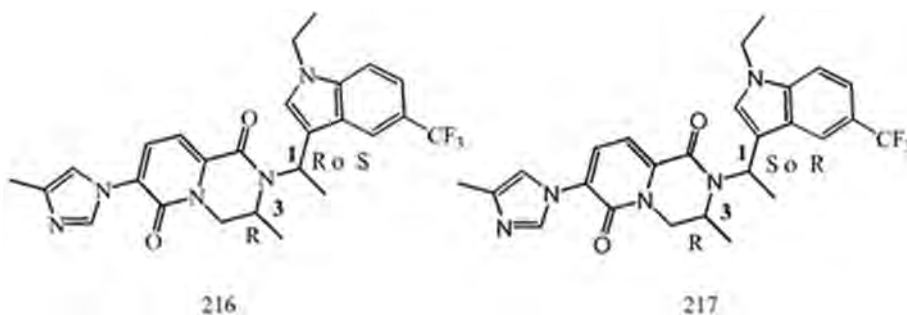


30 Partiendo de una mezcla de **compuesto 212** y **compuesto 213**, se obtuvieron el **compuesto 214** y **compuesto 215** como una mezcla siguiendo una ruta sintética análoga a la descrita para el **compuesto 181** (Ejemplo B24). La mezcla se separó en los diastereoisómeros individuales por SFC preparativa (Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm, fase móvil (CO_2 , EtOH con $iPrNH_2$ al 0,2 %)). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. Rendimiento: 86 mg de **compuesto 214** (1R o 1S, 3R; diastereoisómero A (SFC-MS)) y 17 mg de **compuesto 215** (1S o 1R, 3R; diastereoisómero B (SFC-MS)).

40 Ejemplo B33

a) Preparación de compuestos 216 y 217

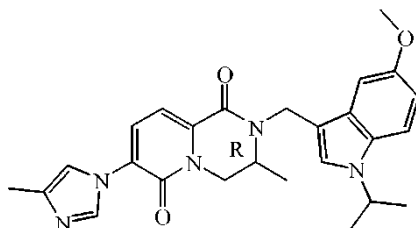
40



Una mezcla de **compuesto 212** y **compuesto 213** (358 mg, 0,76 mmol) se disolvió en DMF (8,7 ml) en flujo de N₂, se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 38 mg, 0,95 mmol) y la m.r. se agitó durante 15 min. Se añadió yodoetano (69 µl, 0,86 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 90 min, después se añadió NH₄Cl sat. ac. La mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío para dar un crudo, que se trituró con DIPE, se secó en el horno de vacío durante una noche y después se purificó por SFC preparativa (Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm, fase móvil (CO₂, EtOH con iPrNH₂ al 0,2 %)). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporó, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. Rendimiento: 134 mg de **compuesto 216** (1R o 1S, 3R; diastereoisómero A (SFC-MS)) y 26 mg de **compuesto 217** (1S o 1R, 3R; diastereoisómero B (SFC-MS)).

Ejemplo B34

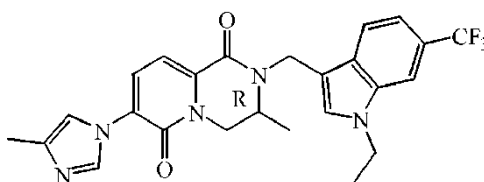
a) Preparación de **compuesto 222**



Partiendo de **compuesto 201**, se obtuvo el **compuesto 222** siguiendo una ruta sintética análoga a la descrita para el **compuesto 181** (Ejemplo B24). El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (RP SunFire Prep C18 OBD-10 m, 30 x 150 mm; Fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, acetonitrilo), para producir **compuesto 222** (27 mg, 33 %).

Ejemplo B35

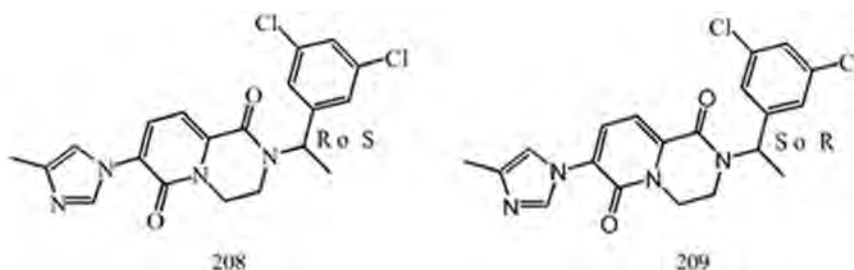
a) Preparación de **compuesto 225**



Partiendo de **compuesto 203**, se obtuvo el **compuesto 225** siguiendo una ruta sintética análoga a la descrita para el **compuesto 181** (Ejemplo B24). El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (RP SunFire Prep C18 OBD-10 µm, 30 x 150 mm; Fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, acetonitrilo), para producir **compuesto 225** (15 mg, 29 %).

Ejemplo B36

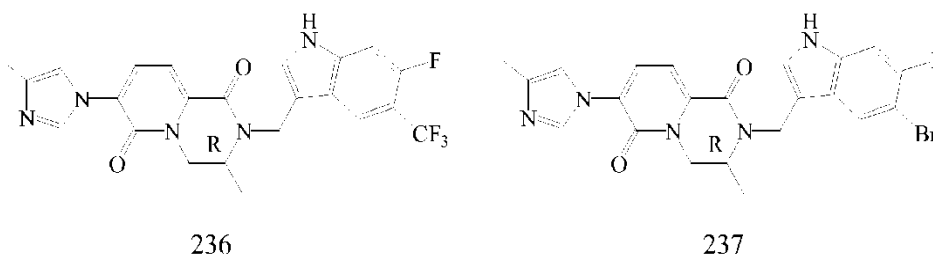
a) Preparación de **compuesto 208** y **209**



5 Partiendo de **intermedio 173** e **intermedio 193**, se obtuvo una mezcla de **compuesto 208** y **compuesto 209** siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el **compuesto 6** (Ejemplo B6), en presencia de 1 equiv. de bromuro de litio. La mezcla se separó posteriormente en enantiómeros por SFC preparativa (Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm, fase móvil (CO₂, MeOH con iPrNH₂ al 0,2 %)). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. Rendimiento: 92 mg de **compuesto 208** (13 %; R o S; enantiómero B (SFC-MS)) y 86 mg de **compuesto 209** (13 %; S o R; enantiómero A (SFC-MS)).

10 Ejemplo B37

a) Preparación de compuestos 236 y 237

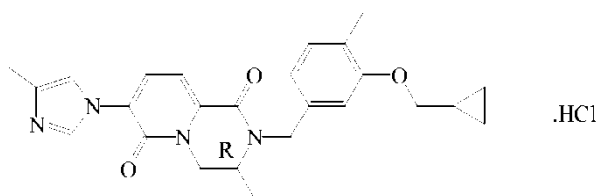


15 Partiendo de **intermedio 213**, se obtuvo una mezcla de **compuesto 236** y **compuesto 237** (derivado de una impureza presente en el **intermedio 213**) siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el **compuesto 125** (Ejemplo B17). La mezcla se separó posteriormente en enantiómeros por SFC preparativa (Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm, fase móvil (CO₂, MeOH con iPrNH₂ al 0,4 %)). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron. Rendimiento: 121 mg de **compuesto 236** (17 %) y 190 mg de **compuesto 237** (26 %).

20 Ejemplo B38

a) Preparación de compuesto 162

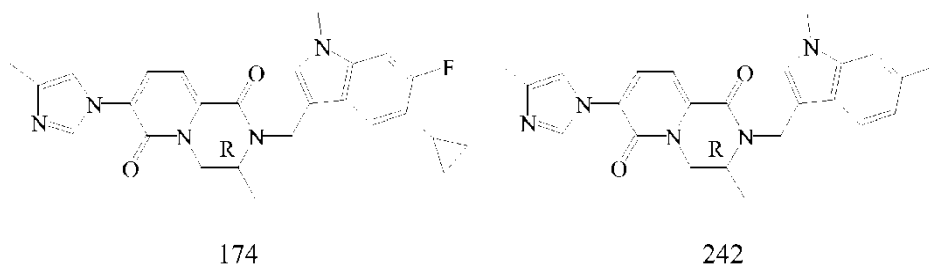
25



30 Partiendo de **intermedio 225**, se obtuvo el **compuesto 162** siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el **compuesto 6** (Ejemplo B6). La m.r. en bruto se purificó por fase inversa (agua al 90 % (ácido acético al 0,1 %), acetonitrilo al 10 % hasta agua al 54 % (ácido acético al 0,1 %), acetonitrilo al 46 %). El producto (0,1 g) se disolvió en EtOAc (2 ml), después se añadió HCl (4 M en dioxano, 0,064 ml, 0,255 mmol) para obtener la sal clorhidrato. El disolvente se evaporó y el producto se trituró con DIPE para producir un sólido blanco. Rendimiento: 79 mg de **compuesto 162** (25 %).

35 Ejemplo B39

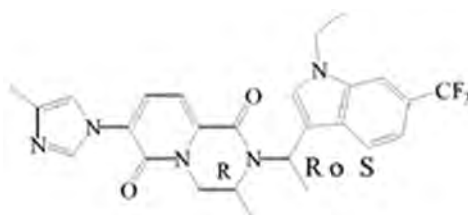
a) Preparación de compuesto 174 y compuesto 242



Un tubo a presión se cargó con **compuesto 239** (175 mg, 0,35 mmol), ácido ciclopropilborónico (40 mg, 0,46 mmol), triciclohexilfosfina (10 mg, 0,04 mmol) y tolueno (1,7 ml). Después, se añadieron Pd(OAc)₂ (8 mg, 0,02 mmol) y K₃PO₄ molido (261 mg, 1,23 mmol). Finalmente, se añadió agua (0,1 ml) y el tubo se tapó y se colocó en un baño de aceite precalentado de 120 °C y la agitación se continuó durante 2 h. Se añadieron más ácido ciclopropilborónico, Pd(OAc)₂ y triciclohexilfosfina, y la mezcla se agitó durante una noche a 90 °C. La m.r. después se enfrió y se diluyó con agua (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tolueno (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se trataron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se volvió a someter a las mismas condiciones de reacción, usando las mismas cantidades de equivalentes. El crudo obtenido después se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 94/6). Las fracciones de producto se recogieron y se purificaron de nuevo por HPLC Prep (RP SunFire Prep C18 OBD-10 μm 30 x 150 mm, fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, MeOH), para producir **compuesto 174** (13 mg, 8 %) y **compuesto 242** (2 mg, 1 %).

Ejemplo B40

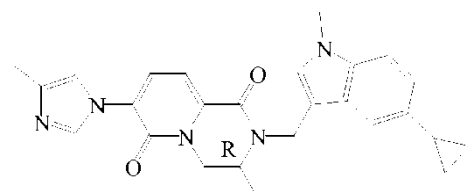
a) Preparación de compuesto 244



Partiendo de **compuesto 234**, se obtuvo el **compuesto 244** siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el **compuesto 181** (Ejemplo B24). La m.r. se purificó por HPLC Prep (RP SunFire Prep C18 OBD-10 μm, 30 x 150 mm, fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, acetonitrilo). Después de la evaporación del disolvente, el producto se disolvió en MeOH y el disolvente se retiró a presión reducida (x 2). El residuo se disolvió en DCM/heptano y los disolventes se evaporaron en flujo de nitrógeno. El residuo se secó al vacío a 50 °C 48 h. Rendimiento: 145 mg de compuesto **244** (46 %).

Ejemplo B41

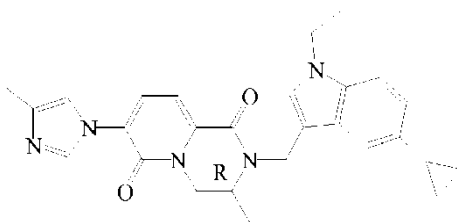
a) Preparación de compuesto 246



Partiendo de **compuesto 277**, se obtuvo el **compuesto 246** siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el **compuesto 181** (Ejemplo B24). La m.r. se purificó por HPLC Prep (RP SunFire Prep C18 OBD-10 μm, 30 x 150 mm, fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, acetonitrilo). Rendimiento: 55 mg de compuesto 246 (44 %).

Ejemplo B42

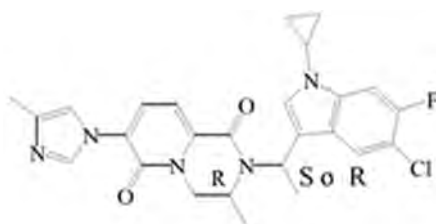
a) Preparación de compuesto 247



5 Partiendo de **compuesto 277**, se obtuvo el **compuesto 247** siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el **compuesto 181** (Ejemplo B24). La m.r. se purificó por HPLC Prep (RP SunFire Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150 mm, fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25 % en agua, acetonitrilo). Rendimiento: 48 mg de **compuesto 247** (36 %).

Ejemplo B43

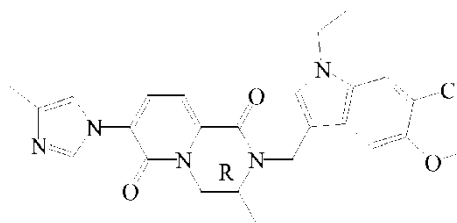
10 a) Preparación de compuesto 248



15 A una suspensión de **compuesto 188** (100 mg, 0,22 mmol), ácido ciclopropilborónico (38 mg, 0,44 mmol) y carbonato sódico (47 mg, 0,44 mmol) en 1,2-dicloroetano (350 μ l) se añadió una suspensión de acetato de cobre (41 mg, 0,23 mmol) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridilo (62 mg, 0,23 mmol) en 1,2-dicloroetano caliente (600 μ l, 50 $^\circ\text{C}$). La mezcla se calentó a 70 $^\circ\text{C}$ y se agitó durante 6 h y 30 min en aire. La m.r. después se enfrió hasta t.a. y se añadió sol. de NH_4Cl sat., seguida de agua. La capa org. se separó y la capa ac. se extrajo con DCM (x 3). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , y se concentraron al vacío para producir un crudo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 95/5). Las fracciones que
20 contenían el producto se recogieron y se concentraron al vacío. Rendimiento: 58 mg de **compuesto 248** (53 %).

Ejemplo B44

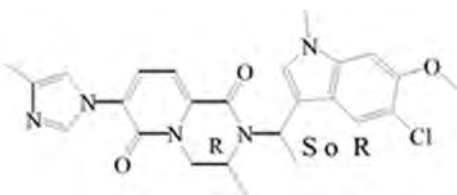
25 a) Preparación de compuesto 251



30 Partiendo de **compuesto 279**, se obtuvo el **compuesto 251** siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el **compuesto 181** (Ejemplo B24). La m.r. se purificó por HPLC Prep (RP Vydac Denali C18 - 10 μ m, 200 g, 5 cm, fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25 % en **agua**, acetonitrilo). Rendimiento: 100 mg de **compuesto 251** (44 %).

Ejemplo B45

35 a) Preparación de compuesto 256



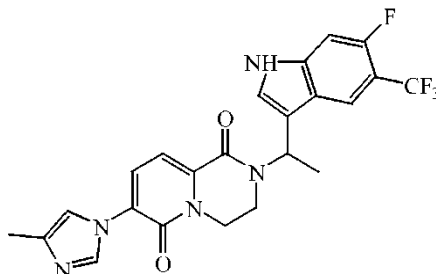
Partiendo de **compuesto 282**, se obtuvo el **compuesto 256** siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el **compuesto 181** (Ejemplo B24). La m.r. se purificó por SFC Prep (Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm, fase móvil: CO_2 ,

MeOH con $i\text{PrNH}_2$ al 0,2 %). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. Rendimiento: 14 mg de **compuesto 256** (24 %).

Ejemplo B46

5

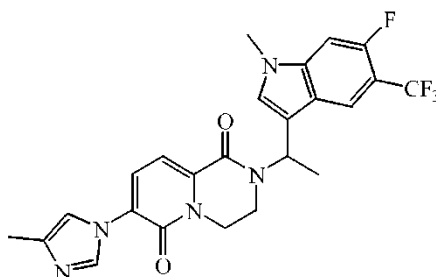
a) Preparación de compuestos 284 (mezcla racémica), 267 (enantiómero R o S) y 268 (enantiómero S o R)



10 Partiendo de **intermedio 243**, se obtuvo el **compuesto 284** siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el **compuesto 125** (Ejemplo B17). La m.r. se purificó por SFC Prep (Chiralcel Diacel AD 30 x 250 mm, fase móvil: CO_2 , EtOH con $i\text{PrNH}_2$ al 0,2 %). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. Rendimiento: 40 mg de **compuesto 267** y 44 mg de **compuesto 268**.

Ejemplo B47

a) Preparación de compuestos 285 (mezcla racémica), 265 (enantiómero R o S) y 266 (enantiómero S o R)

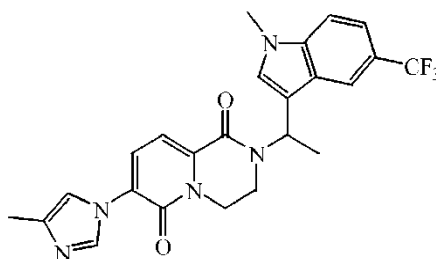


20 Partiendo de **compuesto 284**, se obtuvo el **compuesto 285** siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el **compuesto 181** (Ejemplo B24). La m.r. se purificó por SFC Prep (Chiralcel Diacel AD 30 x 250 mm, fase móvil: CO_2 , EtOH con $i\text{PrNH}_2$ al 0,2 %). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. Rendimiento: 135 mg de **compuesto 265** (19 %) y 130 mg de **compuesto 266** (18 %).

25

Ejemplo B48

a) Preparación de compuestos 287 (mezcla racémica), 271 (enantiómero R o S) y 272 (enantiómero S o R)



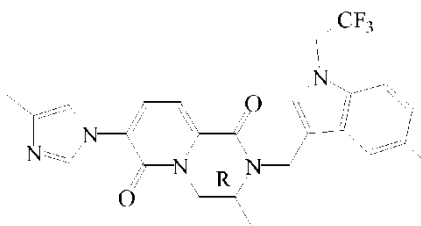
30 Partiendo de **compuesto 286**, se obtuvo el **compuesto 287** siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el **compuesto 181** (Ejemplo B24). La m.r. se purificó por SFC Prep (Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm, fase móvil: CO_2 , EtOH con $i\text{PrNH}_2$ al 0,4 %). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. Rendimiento: 63 mg de **compuesto 271** (25 %) y 69 mg de **compuesto 272** (27 %).

35

Ejemplo B49

a) Preparación de compuesto 262

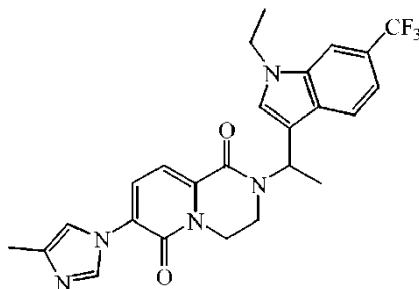
40



5 A t.a. y en N₂, se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 21 mg, 0,523 mmol) a una solución de **compuesto 278** (210 mg, 0,523 mmol) en DMF (0,49 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 15 min y se añadió perfluorobutilsulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (220 mg, 0,575 mmol). La m.r. se agitó durante 1,5 h, después se retiró DMF a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y unas pocas gotas de MeOH y la solución org. se lavó con agua, se secó a través de Extrelut® y el disolvente se evaporó para producir un crudo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 96/4). Las fracciones que contenían el producto se volvieron a purificar por HPLC Prep (RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm, fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, acetoneitrilo). Rendimiento: 48 mg de **compuesto 262** (19 %).

Ejemplo B50

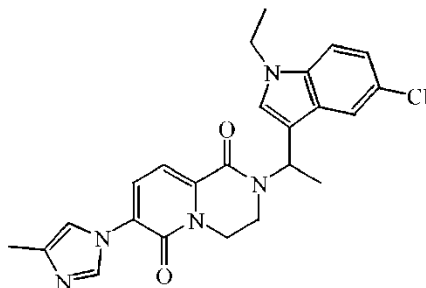
15 a) Preparación de compuestos 289 (mezcla racémica), 273 (enantiómero R o S) y 274 (enantiómero S o R)



20 Partiendo de **compuesto 288**, se obtuvo el **compuesto 289** siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el **compuesto 181** (Ejemplo B24). La m.r. se purificó por SFC Prep (Chiralcel Diacel AD 30 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH con iPrNH₂ al 0,2 %). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. Rendimiento: 23 mg de **compuesto 273** (27 %) y 23 mg de **compuesto 274** (27 %).

Ejemplo B51

25 a) Preparación de compuestos 294 (mezcla racémica), 295 (enantiómero R o S) y 296 (enantiómero S o R)



30 Partiendo de **compuesto 293**, se obtuvo el **compuesto 294** siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el **compuesto 181** (Ejemplo B24). La m.r. se purificó por SFC Prep (Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH con iPrNH₂ al 0,2 %). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. Rendimiento: 96 mg de **compuesto 295** (27 %) y 100 mg de **compuesto 296** (28 %).

35 Usando protocolos de reacción análogos como se describe en los anteriores ejemplos, se han preparado los compuestos enumerados en **Tablas 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f y 1g**.

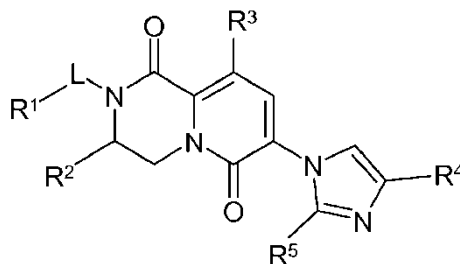
"N.º Co." significa número de compuesto. "cb" significa enlace covalente.

40 "Pr." se refiere al número de Ejemplo en analogía al protocolo que sintetizó el compuesto.



























En caso de que no se indique estereoquímica específica para un estereocentro de un compuesto, esto significa que el compuesto se obtuvo como una mezcla de los enantiómeros R y S. En caso de que no se indique forma salina, el compuesto se obtuvo como una base libre.

- 5 B3* se refiere a un protocolo de reacción análogo a B3, pero no se usó ligando y la reacción se realizó en condiciones de microondas.

Tabla 1a



N.º Co.	Pr.	R ¹	L	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Formas salinas / estereoquímica / rotación óptica(OR)
15	B3			H	H	CH ₃	H	
16	B3	H		H	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	
17	B3	H		H	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	
18	B3	H		H	H	CH ₃	H	
19	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
20	B3			CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
21	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
22	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
23	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
24	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R .HCl
25	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
26	B3		(CH ₂) ₂	H	H	CH ₃	H	
27 ^b	B3		CH ₂ O(CH ₂) ₂	H	H	CH ₃	H	

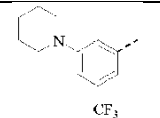
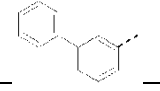
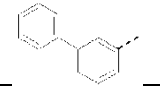
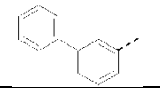
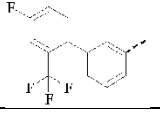
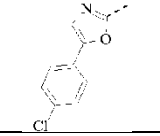
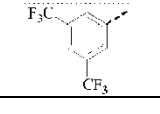
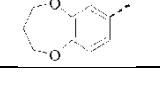
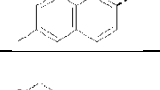
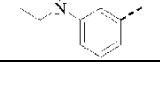
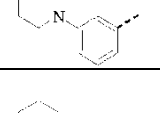
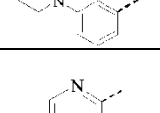
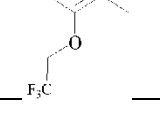
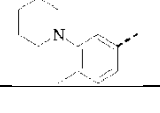

								
28	B3			CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
29a	B3			H	H	CH ₃	H	.HCl
29	B3			H	H	CH ₃	H	
30	B1			H	H	CH ₃	H	TRANS
2	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
31	B1		CH ₂		H	CH ₃	H	enantiómero R
32	B1		CH ₂		H	CH ₃	H	
33	B1		CH ₂		H	CH ₃	H	enantiómero R
34	B2		CH ₂	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	enantiómero R
35	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
36	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
37	B3*		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero S
9	B9		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	mezcla racémica
38	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
9a	B9		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	enantiómero R o S OR: -121,40 ° (589 nm; 20 °C; 0,500 % p/v; DMF)
9b	B9		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	enantiómero S o R
10	B10		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	mezcla racémica
10a	B10		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	enantiómero R o S OR:

								+193,67 ° (589 nm; 20 °C; 0,300 % p/v; DMF)
10b	B10		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	enantiómero S o R OR: -168,07 ° (589 nm; 20 °C; 0,285 % p/v; DMF)
39	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
40	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
41	B3		cb	H	H	CH ₃	H	
42	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
11	B11		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	mezcla racémica
11b	B11		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	enantiómero S o R; enantiómero B (SFC-MS)
11a	B11		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	enantiómero R o S; enantiómero A (SFC-MS)
43	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
8	B8		CH ₂		H	CH ₂ CH ₃	H	enantiómero R
44	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero S
13	B13		CH ₂	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	H	enantiómero S
45	B7		CH ₂	CH ₂ OH	H	CH ₃	H	enantiómero S
3	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R OR: -25,04 ° (589 nm; 20 °C; 2,2405 % p/v; DMF)
46	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
47	B1		CH ₂	CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero S

48	B8		CH ₂		H	CH ₃	H	enantiómero R
49	B8		CH ₂		H	CH ₃	H	enantiómero R
1	B1		CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R .HCl
50	B7		(CH ₂) ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
7	B7		CH ₂	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	enantiómero R .HCl
51	B1			H	H	CH ₃	H	
52	B3			H	H	CH ₃	H	mezcla racémica
53	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
54	B7			H	H	CH ₃	H	
55	B3		cb	H	H	CH ₃	H	
56	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
57	B1		cb	H	H	CH ₃	H	
58	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
59	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R

60	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
61	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
62	B1		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
63	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
64	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
65	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
66	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
67	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
68	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
69	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
70	B7		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
71	B7		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
72	B7		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R .HCl
73	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
74	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
75	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
76	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R .HCl

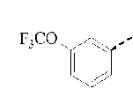
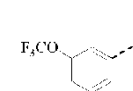
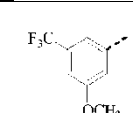
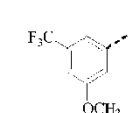
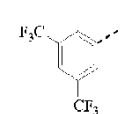

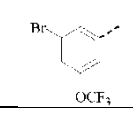
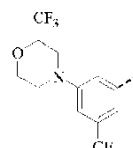
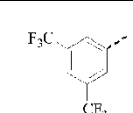
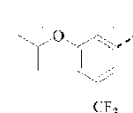
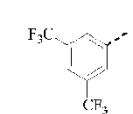
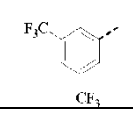
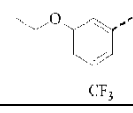
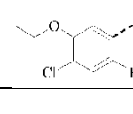
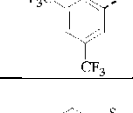

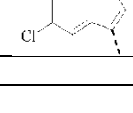
77	B7		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R .HCl
6	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R .HCl
78	B7		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R .HCl
79	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
80	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R .HCl
81	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R .HCl
82	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R .HCl
83	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
84	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
4	B4		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R .HCl
4a	B4		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
85	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
86	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R .HCl

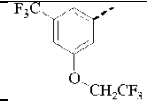
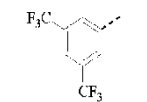

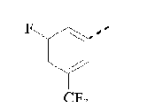
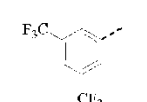
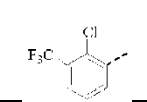

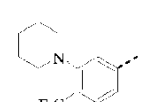
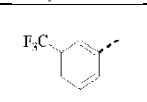
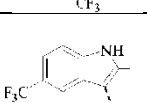
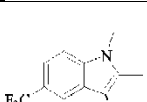
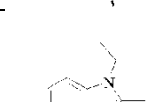
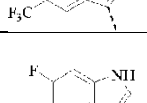
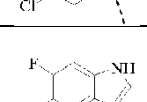
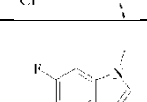
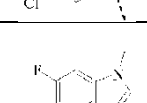
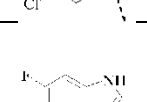
								
87	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	
88	B5		CH ₂	H	Cl	CH ₃	H	
5	B5		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
90	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
91	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
92	B3		(CH ₂) ₂	H	H	CH ₃	H	
93	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
94	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
95	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
96	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
97	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
98	B1		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
99	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
100	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	

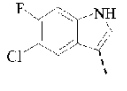
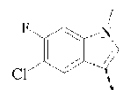
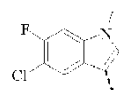
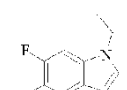
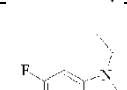
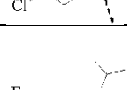
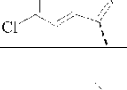
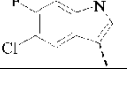
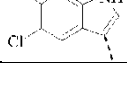
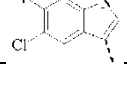
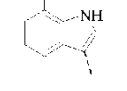
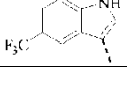
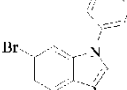

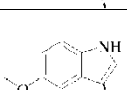
101	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
102	B1		cb	H	H	CH ₃	H	
103	B3		(CH ₂) ₂	H	H	CH ₃	H	
104	B1		(CH ₂) ₂	H	H	CH ₃	H	
105	B1		cb	H	H	CH ₃	H	
106	B1		cb	H	H	CH ₃	H	
107	B1		cb	H	H	CH ₃	H	
108	B3		CH ₂	H	H	H	CH ₃	
109	B3		CH ₂	H	H	H	H	
12	B12		CH ₂	CH ₂ OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	enantiómero S
110	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R .HCl
111	B15		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R); diastereómero A (SFC-MS) .HCl
112	B16		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R); diastereómero B (SFC-MS) .HCl
113	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
114	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R .HCl

115	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
116	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R .HCl
117	B3			H	H	CH ₃	H	
118	B3		CH ₂	CH ₃	H	Cl	H	enantiómero R
175	B20		CH(CH ₃) (RS)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1RS, 3R) .HCl
176	B6		(CH ₂) ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
177	B18		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
178	B18		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
179	B19		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
124	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
125	B17		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
126	B20		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R); .HCl
127	B20		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R); .HCl
128	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R .HCl
129	B21		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R); diastereómero B (SFC-MS)
130	B21		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R);

			R)					diastereómero A (SFC-MS)
131	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
132	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R OR: -15,69 ° (589 nm; 20 °C; 0,58 % p/v; DMF)
133	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
134	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R; .HCl
135	B3		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R); .HCl
136	B3		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R); .HCl
137	B18		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R OR: -13,28 ° (589 nm; 20 °C; 0,58 % p/v; DMF)
138	B17		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
139	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R; .HCl
140	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R; .HCl
141	B3		CH(CH ₂ CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R); .HCl
142	B3		CH(CH ₂ CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R); .HCl
143	B3		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R); .HCl
144	B3		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R); .HCl
145	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R; .HCl

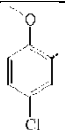
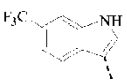
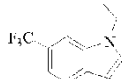
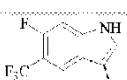
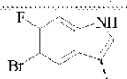
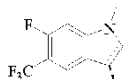
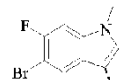
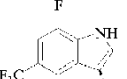
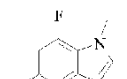
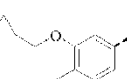
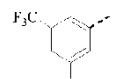
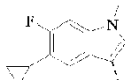
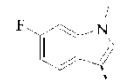
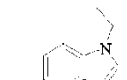
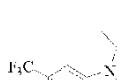
146	B3		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	-H	(1R o 1S, 3R); .HCl
147	B3		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R); .HCl
148	B3		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R); .HCl
149	B3		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R); .HCl
151	B3			CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R .HCl
152	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R; .HCl
153	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R; sal HCl
154	B6		CH(CH ₃) (RS)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1RS, 3R)
156	B3		(CH ₂) ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R; .HCl
158	B3		CH ₂	CH ₃	F	CH ₃	H	enantiómero R OR: +10,5 ° (589 nm; 20 °C; 0,52 % p/v; DMF)
159	B3		CH ₂	CH ₃	Cl	CH ₃	H	enantiómero R
160	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
163	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R; .HCl
164	B3			H	H	CH ₃	H	
165	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
166	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R; .HCl

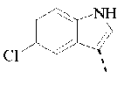
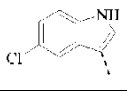
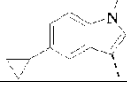
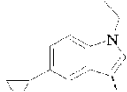
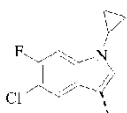
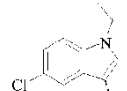
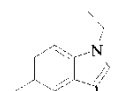
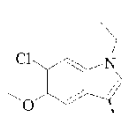
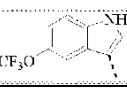
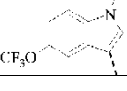
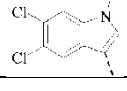
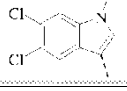
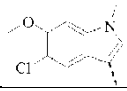
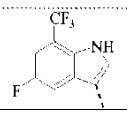
								
167	B23		CH ₂		H	CH ₃	H	
168	B3		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	
169	B3		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	
170	B3			H	H	CH ₃	H	
171	B6		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R; sal HCl
172	B3		CH ₂ CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	
180	B17		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
181	B24		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
182	B24		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
183	B25		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	enantiómero R o S; enantiómero A (SFC-MS)
184	B25		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	enantiómero R o S; enantiómero B (SFC-MS)
185	B26		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	enantiómero R o S; enantiómero A (SFC-MS)
186	B26		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	enantiómero S o R; enantiómero B (SFC-MS)
187	B17		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R)
188	B17		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R)

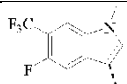
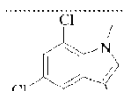
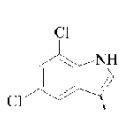
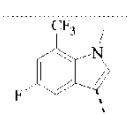
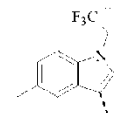
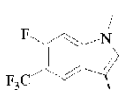
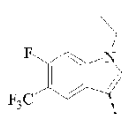
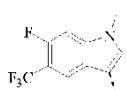
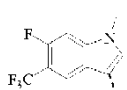
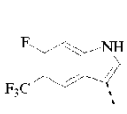
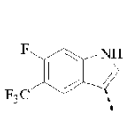
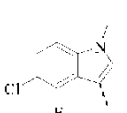
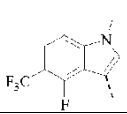
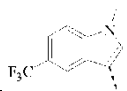
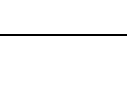
								
189	B24		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R)
190	B24		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R)
191	B24		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R)
192	B24		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R)
193	B24		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R)
194	B24		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R)
195	B17		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
196	B24		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
197	B17		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
198	B27		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
199	B28		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
200	B24		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
201	B17		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
202	B17		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R

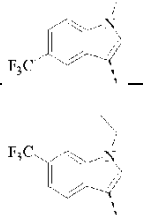
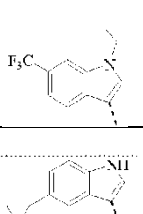
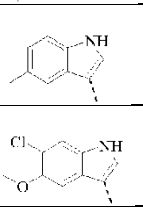
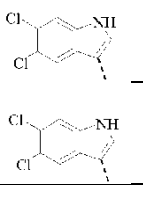
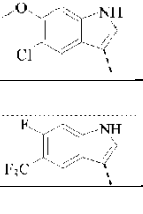
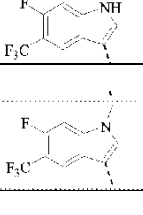
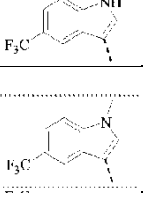
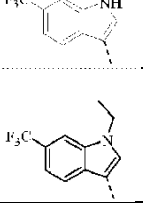

203	B29		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
206	B30		cb	CH ₃	H	CH ₃	H	Enantiómero S o R; enantiómero B (SFC-MS)
207	B30		cb	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R o S; enantiómero A (SFC-MS)
208	B21		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	enantiómero R o S; enantiómero B (SFC-MS)
209	B21		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	enantiómero S o R; enantiómero A (SFC-MS)
210	B20		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R)
211	B20		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R)
212	B31		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R)
213	B31		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R)
214	B32		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R) OR: -45,62 ° (589 nm; 20 °C; 0,445 % p/v; DMF)
215	B32		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R)
216	B33		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R) OR: -31,67 ° (589 nm; 20 °C; 0,42 % p/v; DMF)
217	B33		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R)
218	B17		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R)
219	B17		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R)

			R)					
220	B24		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R)
221	B24		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R)
222	B34		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
223	B24		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R)
224	B24		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R)
225	B35		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
226	B24		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
227	B24		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
228	B24		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
229	B3			CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
230	B3			CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
231	B3			CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R .HCl
232	B3			CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
233	B3			CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R

								
234	B17		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R)
235	B24		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R)
236	B37		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
237	B37		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
238	B24		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
239	B24		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
240	B17		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
241	B24		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
162	B38		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R; .HCl
173	330#		CH ₂	CH ₃	H	H	H	enantiómero R
174	B39		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
242	B39		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
243	B24		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R) OR: +152,25 ° (589 nm; 20 °C; 0,4 % p/v; DMF)
244	B40		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R)

245	B17		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R) OR: -126,29 ° (589 nm; 20°C; 0,35 % p/v; DMF)
276	B17		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R)
246	B41		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
247	B42		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
248	B43		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R)
249	B24		CH(CH ₃) (R o S)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1R o 1S, 3R)
250	B24		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
251	B44		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
252	B17		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
253	B24		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R; .HCl
254	B24		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
255	B24		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
256	B45		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R)
257	B17		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
258	B24		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R

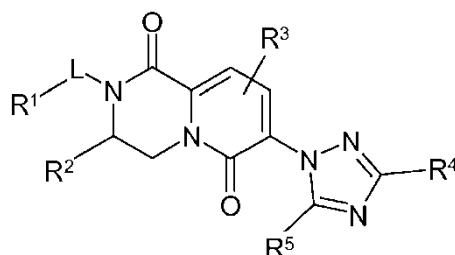
								
259	B24		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
260	B17		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
261	B24		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
262	B49		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
263	B24		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
264	B24		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
265	B47		CH(CH ₃) (R o S)	H	H	CH ₃	H	enantiómero 1R o 1S; enantiómero A (SFC-MS)
266	B47		CH(CH ₃) (S o R)	H	H	CH ₃	H	enantiómero 1S o 1R; enantiómero B (SFC-MS)
267	B46		CH(CH ₃) (R o S)	H	H	CH ₃	H	enantiómero 1R o 1S; enantiómero A (SFC-MS)
268	B46		CH(CH ₃) (S o R)	H	H	CH ₃	H	enantiómero 1S o 1R; enantiómero B (SFC-MS)
269	B24		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
270	B24		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
271	B48		CH(CH ₃) (R o S)	H	H	CH ₃	H	enantiómero 1R o 1S; enantiómero A (SFC-MS)
272	B48		CH(CH ₃) (S o R)	H	H	CH ₃	H	enantiómero 1S o 1R; enantiómero B (SFC-MS)

273	B50		CH(CH ₃) (R o S)	H	H	CH ₃	H	enantiómero 1R o 1S; enantiómero A (SFC-MS)
274	B50		CH(CH ₃) (S o R)	H	H	CH ₃	H	enantiómero 1S o 1R; enantiómero B (SFC-MS)
277	B17		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
278	B17		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
279	B17		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
280	B17		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
281	B17		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
282	B17		CH(CH ₃) (S o R)	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H	(1S o 1R, 3R)
283	B17		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
284	B46		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	
285	B47		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	
286	B17		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	
287	B48		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	
288	B17		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	
289	B50		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	
290	B17		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R

291	B17		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
292	B24		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
293	B51		CH(CH ₃)	H	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)
295	B50		CH(CH ₃) (R o S)	H	H	CH ₃	H	enantiómero 1R o 1S; enantiómero A (SFC-MS)
296	B50		CH(CH ₃) (S o R)	H	H	CH ₃	H	enantiómero 1S o 1R; enantiómero B (SFC-MS)

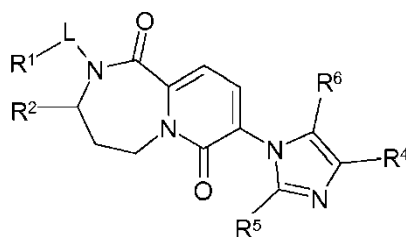
#= se usó imidazol en lugar de 4-metilimidazol; \$ = compuesto de referencia

Tabla 1b



N.º Co.	Pr.	R ¹	L	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
119	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H
120	B3		CH ₂	H	H	CH ₃	H
155	B3		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H

Tabla 1c



N.º Co.	Pr.	R ¹	L	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
121	B2		CH ₂	H	CH ₃	H	H



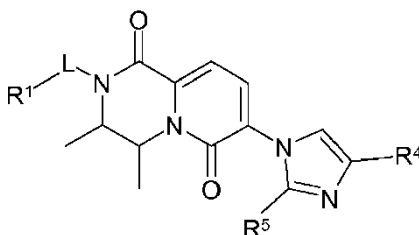
122	B3		CH ₂	H	H	H	CH ₃
123	B1		CH ₂	CH ₃	CH ₃	H	H

Tabla 1d






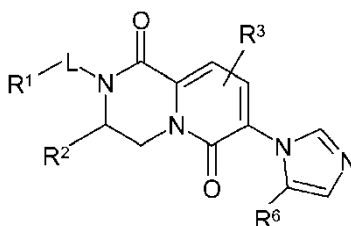

N.º Co.	Pr.	R ¹	L	R ⁴	R ⁵	Estereoquímica
14	B14		CH ₂	CH ₃	H	<i>cis</i>
14a	B14		CH ₂	CH ₃	H	<i>cis</i> A (SFC-MS)
14b	B14		CH ₂	CH ₃	H	<i>cis</i> B (SFC-MS)

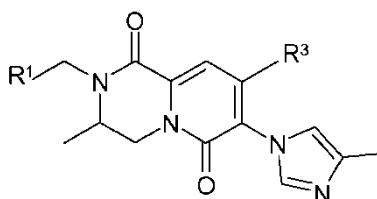
Tabla 1e




N.º Co.	Pr.	R ¹	L	R ²	R ³	R ⁶
89	B3		CH ₂	H	H	CH ₃

5 El compuesto 89 se obtuvo como un subproducto durante la síntesis del compuesto 19.

Tabla 1f



N.º Co.	Pr.	R ¹	R ³	Formas salinas / estereoquímica / rotación óptica (OR)
150	B22		Cl	enantiómero R

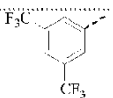
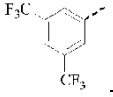
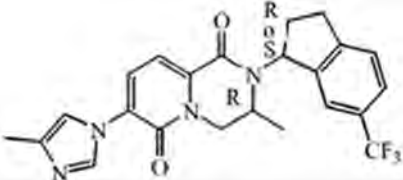
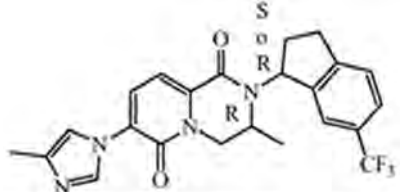
157	B22		Br	enantiómero R
161	B3		CH ₃	enantiómero R OR: +5,7 ° (589 nm; 20 °C; 0,7 % p/v; DMF)

Tabla 1g

N.º Co.	Pr.	Estructura
204	B30	
205	B30	

Parte analítica

5

LCMS (cromatografía líquida/espectrometría de masas)*Procedimiento general A*

10 La medición LC se realizó usando un sistema Acquity UPLC (cromatografía líquida de ultra-rendimiento) (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (establecido a 55 °C), un detector de serie de diodos (DAD) y una columna especificada en los métodos respectivos a continuación. El flujo de la columna se dividió a un espectrómetro MS. El detector MS estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización. Los espectros de masas se adquirieron por exploración de 100 a 1000 en 0,18 segundos (s)

15 usando un tiempo de permanencia de 0,02 s. El voltaje de la aguja capilar fue de 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó N₂ como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general B

20 La medición HPLC se realizó usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un tomamuestras automático, un horno de columna (establecido a 40 °C, salvo que se indique otra cosa), un detector de serie de diodos (DAD) y una columna especificada en los métodos respectivos a continuación. El flujo de la columna se dividió a un espectrómetro MS. El detector MS estaba configurado con una

25 fuente de ionización por electronebulización. Los espectros de masas se adquirieron por exploración de 100 a 1000 en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general C

30 La medición HPLC se realizó usando un cuadrupolo Agilent G1956A LC/MSD acoplado a un sistema de cromatografía líquida de la serie Agilent 1100 que comprende una bomba binaria con desgasificador, un tomamuestras automático, un departamento de columna termostático, un detector de serie de diodos y una

35 columna especificada en los métodos respectivos a continuación. El flujo de la columna se dividió a un espectrómetro MS, que se hizo funcionar con una fuente de ionización por electronebulización a presión atmosférica en modo de iones positivos. El voltaje capilar fue de 3 kV, el voltaje del fragmentador se estableció a 70 V, y la temperatura del cuadrupolo se mantuvo a 100 °C. Los valores de flujo y temperatura del gas de secado fueron 12,0 l/min y 350 °C respectivamente. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un

40 software Agilent Chemstation.

Procedimiento general D

5 La medición HPLC se realizó usando un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector de serie de diodos (DAD) (longitud de onda usada 220 nm), un calentador de columna y una columna especificada en los métodos respectivos a continuación. El flujo de la columna se dividió a un Agilent MSD Serie G1946C y G1956A. El detector MS estaba configurado con API-ES (ionización por electronebulización a presión atmosférica). Los espectros de masas se adquirieron por exploración de 100 a 1000. El voltaje de la aguja capilar fue de 2500 V para el modo de ionización positiva y 3000 V para el modo de ionización negativa. El voltaje de fragmentación fue de 50 V. La temperatura del gas de secado se mantuvo a 350 °C a un flujo de 10 l/min.

Procedimiento general E

15 La medición UPLC (cromatografía líquida de ultra-rendimiento) se realizó usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende un organizador de muestras, una bomba binaria con desgasificador, un horno de cuatro columnas, un detector de serie de diodos (DAD) y una columna especificada en los métodos respectivos a continuación. El flujo de la columna se usó si división al detector MS. El detector MS estaba configurado con una fuente de ionización dual ESCI (electronebulización combinada con ionización química a presión atmosférica). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. La adquisición de datos se realizó con el software MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general F

25 La medición LC se realizó usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (establecido a 55 °C), un detector de serie de diodos (DAD) y una columna especificada en los métodos respectivos a continuación. Todo el flujo de la columna fue a un espectrómetro MS. El detector MS estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización. Los espectros de masas se adquirieron por exploración de 120 a 1000 en 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 3,0 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 150 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general G

35 Los análisis se realizaron usando un sistema de cromatografía líquida (LC) Hitachi LaChrom Elite que consiste en una bomba con desgasificador, tomamuestras automático, compartimento de columna termorregulado y detector UV. La adquisición de datos se realizó con el software Agilent EZChrom Elite.

Método LCMS 1

40 Además del procedimiento general A: Se realizó UPLC en fase inversa (cromatografía líquida de ultra-rendimiento) en una columna híbrida unida de etilsiloxano/sílice (BEH) C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: acetato amónico 25 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 95 % de A y 5 % de B a 5 % de A y 95 % de B en 1,3 minutos y mantenido durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono fue de 30 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

Método LCMS 2

50 Además del procedimiento general A: Se realizó UPLC en fase inversa en una columna híbrida unida de etilsiloxano/sílice (BEH) C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de 95 % de A y 5 % de B a 5 % de A y 95 % de B en 1,3 minutos y mantenido durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono fue de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método LCMS 3

60 Además del procedimiento general B: Se realizó HPLC en fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: acetato amónico 25 mM al 95 % + acetonitrilo al 5 %; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de 100 % de A a 1 % de A, 49 % de B y 50 % de C en 6,5 minutos, a 1 % de A y 99 % de B en 1 minuto y mantenidas estas condiciones durante 1 minuto y reequilibrado con 100 % de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono fue de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método LCMS 4

Además del procedimiento general A: Se realizó UPLC en fase inversa (cromatografía líquida de ultra-rendimiento) en una columna híbrida unida de etilsiloxano/sílice (BEH) C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (acetato amónico 25 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 95 % de A y 5 % de B a 5 % de A y 95 % de B en 1,3 minutos y mantenido durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono fue de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método LCMS 5

Además del procedimiento general D: Se realizó HPLC en fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50 x 2,0 mm 5 µm con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con TFA al 0,1 %; fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %). Primero, se mantuvo 100 % de A durante 1 minuto. Después se aplicó un gradiente a 40 % de A y 60 % de B en 4 minutos y mantenido durante 2,5 minutos. Se usaron volúmenes típicos de inyección de 2 µl. La temperatura del horno fue de 50 °C. (polaridad MS: positiva).

Método LCMS 6

Además del procedimiento general A: Se realizó UPLC en fase inversa en una columna BEH C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (acetato amónico 10 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 95 % de A y 5 % de B a 5 % de A y 95 % de B en 1,3 minutos y mantenido durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono fue de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método LCMS 7

Además del procedimiento general B: El calentador de columna se estableció a 45 °C. Se realizó HPLC en fase inversa en una columna Atlantis C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: metanol al 70 % + H₂O al 30 %; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en H₂O/metanol 95/5) para ejecutar una condición de gradiente de 100 % de B a 5 % de B + 95 % de A en 9 minutos y mantenidas estas condiciones durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono fue de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método LCMS 8

Además del procedimiento general C: Se realizó HPLC en fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6 x 50 mm; 3 µm de tamaño de partícula) con un caudal de 2,6 ml/min. Se usó una ejecución de gradiente de 95 % (agua/ácido fórmico al 0,1 %) y 5 % de acetonitrilo a 95 % de acetonitrilo y 5 % (agua/ácido fórmico al 0,1 %) en 4,80 minutos y se mantuvo durante 1 minuto. Los intervalos de adquisición se establecieron a 190-400 nm para el detector UV y 100 a 1400 m/z para el detector MS. El volumen de inyección fue de 2 µl. La temperatura de la columna fue de 35 °C.

Método LCMS 9

Además del procedimiento general C: Se realizó HPLC en fase inversa en una columna Phenomenex Kinetex XB-C18 (4,6 x 50 mm; 2,6 µm de tamaño de partícula) a 35 °C, con un caudal de 3,0 ml/min. Se realizó una elución en gradiente de 95 % (agua + ácido fórmico al 0,1 %) / 5 % de acetonitrilo a 5 % (agua + ácido fórmico al 0,1 %) / 95 % de acetonitrilo en 4,20 minutos, después la composición resultante se mantuvo durante 0,70 min adicionales. Los intervalos de adquisición se establecieron a 190-400 nm para el detector UV y 100 a 1200 m/z para el detector MS. El volumen de inyección fue de 2 µl.

Método LCMS 10

Además del procedimiento general D: Se realizó HPLC en fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50 x 2,0 mm 5 µm con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con TFA al 0,1 %; fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %). Primero, se mantuvo 90 % de A y 10 % de B durante 0,8 minutos. Después se aplicó un gradiente a 20 % de A y 80 % de B en 3,7 minutos y se mantuvo durante 3 minutos. Se usaron volúmenes típicos de inyección de 2 µl. La temperatura del horno fue de 50 °C. (polaridad MS: positiva).

Método LCMS 11

Además del procedimiento general E: Se realizó UPLC en fase inversa en una columna RRHD Eclipse Plus-C18 (1,8 µm, 2,1 x 50 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 50 °C si división al detector MS. Las condiciones de gradiente usadas son: 95 % de A (0,5 g/l de solución de acetato amónico + acetonitrilo al 5 %), 5 % de B (acetonitrilo), a 40 % de A, 60 % de B en 1,2 minutos, a 5 % de A, 95 % de B en 1,8 minutos, mantenido hasta 2,0 minutos. Volumen de inyección 2,0 µl. Se adquirieron espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo individual,

detector SQD) por exploración de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retardo inter-canal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV. El voltaje de cono fue de 25 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

5 *Método LCMS 12*

Además del procedimiento general E: Se realizó UPLC en fase inversa en una columna RRHD Eclipse Plus-C18 (1,8 µm, 2,1 x 50 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 50 °C sin división al detector MS. Las condiciones de gradiente usadas son: 95 % de A (0,5 g/l de solución de acetato amónico + acetonitrilo al 5 %), 5 % de B (acetonitrilo), a 40 % de A, 60 % de B en 3,8 minutos, a 5 % de A, 95 % de B en 4,6 minutos, mantenido hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección 2,0 µl. Se adquirieron espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo individual, detector SQD) por exploración de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retardo inter-canal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV. El voltaje de cono fue de 25 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

15

Método LCMS 13

Además del procedimiento general F: Se realizó UPLC en fase inversa en una columna HSS T3 (1,8 µm, 2,1 x 100 mm; Waters) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (acetato amónico 10 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 100 % de A y 0 % de B a 5 % de A y 95 % de B en 2,1 minutos, después a 0 % de A y 100 % de B en 0,9 minutos, y finalmente a 5 % de A y 95 % de B en 0,5 minutos. Se usaron volúmenes típicos de inyección y voltajes de cono que pueden determinarse por los expertos en la materia en este método.

20

25 *Método LCMS 14*

Idéntico al método LCMS 13, excepto que se usó el procedimiento general A.

Método LCMS 15

30

Además del procedimiento general G: Se realizaron análisis en una columna Waters XTerra C18 (100 x 4,6 mm I.D. 3,5 µm de partículas) a 40 °C, con un caudal de 1,6 ml/min. Se realizó una elución en gradiente del siguiente modo: de 100 % de una solución de acetato amónico (25 mM) en agua/acetonitrilo 90:10 a una mezcla de acetonitrilo/metanol 50:50 en 7,5 min; de la composición resultante a 100 % de acetonitrilo en 1,0 min; 100 % de acetonitrilo durante 1,5 min; de 100 % de acetonitrilo a 100 % de una solución de acetato amónico (25 mM) en agua/acetonitrilo 90:10 (25 mM) en 3,0 minutos. El volumen convencional de inyección fue de 3 µl. Los intervalos de adquisición se establecieron a 200-400 nm para UV.

35

Puntos de fusión

40

Para los compuestos 3, 5, 9a, 10a, 10b, 11a, 11b, 29, 38, 42, 53, 74, 119, 120, 121, 124, 125, 129, 130, 131, 132, 133, 155, 165, 185, 186, 189, 190, 196, 200, 208, 209, 219, 221, 223, 228, 251, 263, 264, 265, y 266 se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un DSC823e o DSC1 (Mettler-Toledo). El p.f. de los compuestos 3, 9a, 10a, 10b, 129, 130, 131, 132, 133, 155, 165, 185, 186, 196, 200, 208, 209, 219, 221, 223, 228, 251, 263, 264, 265 y 266 se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/min. El p.f. de los compuestos 5, 11a, 11b, 29, 38, 42, 53, 74, 119, 120, 121, 124, 125, 189 y 190 se midieron con un gradiente de temperatura de 30 °C/min.

45

Para los compuestos 1, 2, 6, 7, 14, 18, 20-22, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 34-36, 40, 43, 46, 55-59, 63, 65, 67-70, 72, 73, 75, 80-82, 84, 86, 88, 91-93, 95-97, 100-103, 105-107, 111-115, 117, 118, 128, 134, 135, 139-145, 147, 149, 151, 160, 163, 164, 166, 168-172, 162 y 253 se determinaron los p.f. en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62. Los p.f. se midieron con una temperatura que variaba de 50 °C a 300 °C, usando un gradiente de 10 °C/minuto. El valor de p.f. se leyó en una pantalla digital.

50

Para los compuestos 26, 37 y 90 se determinaron los p.f. con un aparato de punto de fusión WRS-2A que se adquirió de Shanghai Precision and Scientific Instrument Co. Ltd. Los p.f. se midieron con una tasa de calentamiento lineal de 0,2-5,0 °C/minuto. La temperatura máxima fue de 300 °C.

55

Para los compuestos 157 y 158, se determinaron los p.f. en tubos capilares abiertos en un aparato FP 81HT/FP90 (Mettler-Toledo). Los p.f. se midieron con un gradiente de temperatura de 1, 3, 5 o 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue de 300 °C. El valor de p.f. se leyó en una pantalla digital.

60

Para los compuestos 126, 127, 229, 230, 231, 232, 233, 254, 255, 259, 260, 269 y 270 se determinaron los p.f. en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler Toledo MP50. Los p.f. se midieron con una temperatura que variaba de 50 °C a 300 °C, usando un gradiente de 10 °C/minuto. El valor de p.f. se leyó en una pantalla digital.

65

Los resultados de las mediciones analíticas se muestran en la tabla 2a.

Tabla 2a: Tiempo de retención (R_t) en min, pico de $[M+H]^+$ (molécula protonada), método LCMS y p.f. (punto de fusión en °C). (n.d. significa no determinado)

N.º Co.	R_t	$[M+H]^+$	Método LCMS	p.f. (°C)
1	2,62	499	8	203,6
2	2,20	418	8	185,0
3	1,05	485	6	176,6
4a	1,55	446	8	n.d.
4	1,56	446	8	n.d.
5	0,95	411	4	165,6
6	2,65	487	8	175,4
7	2,59	499	8	290,0
8	1,93	542	8	n.d.
9	2,26	418	8	n.d.
9a	0,97	417	2	206,8
10	2,11	418	8	n.d.
10a	0,91	417	2	203,8
10b	0,91	417	2	206,4
11a	0,92	417	1	181,1
11b	0,92	417	1	181,0
14	2,59	499	8	189,8
14a	1,05	499	2	n.d.
14b	1,05	499	2	n.d.
15	2,11	343	8	n.d.
37	4,68	417	5	136- 141
38	0,95	403	2	190,8
39	1,91	387	8	n.d.
40	2,19	397	8	182,1
41	1,54	353	8	n.d.
42	0,87	403	1	183,4
43	2,18	417	8	164,9
44	2,51	485	8	n.d.
45	2,33	501	8	n.d.
46	2,44	485	8	145,6
47	2,54	515	8	n.d.

N.º Co.	R_t	$[M+H]^+$	Método LCMS	p.f. (°C)
18	2,19	355	8	192,6
19	4,39	335	3	n.d.
20	2,23	403	8	199,8
21	1,89	363	8	163,0
22	1,73	349	9	186,1
23	2,46	405	8	n.d.
24	2,00	383	8	184,6
25	1,90	369	8	176,7
26	3,23	383	10	184,4
27	1,99	413	8	168,0
28	2,30	423	8	157,4
29	2,19	409	8	227,1
29a	0,98	409	2	n.d.
30	2,15	395	8	168,5
31	2,58	480	8	165,3
32	2,92	488	8	n.d.
33	2,42	444	8	n.d.
34	2,45	446	8	107,6
35	2,05	401	8	182,2
36	2,09	404	8	224,9
70	2,19	435	8	108,5
71	2,34	451	8	n.d.
72	2,30	431	8	208,3
73	1,82	367	8	227,4
74	0,90	419	1	163,4
75	2,30	433	8	214,1
76	1,77	475	9	n.d.
77	2,01	435	9	n.d.
78	2,60	475	8	n.d.
79	2,24	433	8	n.d.
80	2,27	480	8	235,1
81	2,68	534	8	160,6

ES 2 585 009 T3

N.º Co.	R _t	[M+H] ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
48	1,90	528	8	n.d.
49	1,81	514	8	n.d.
50	2,58	499	8	n.d.
51	2,51	555	8	n.d.
52	2,83	547	8	n.d.
53	1,09	471	2	219,0
54	1,90	515	9	n.d.
55	1,92	407	8	227,5
56	1,99	421	8	197,6
57	1,99	403	8	248,6
58	2,12	417	8	199,4
59	2,33	431	8	167,7
60	2,26	417	8	n.d.
61	2,32	431	8	n.d.
62	2,35	451	8	n.d.
63	2,38	451	8	180,4
64	2,20	437	8	n.d.
65	2,27	437	8	195,1
66	0,74	365	2	n.d.
67	2,20	447	8	140,2
68	2,25	447	8	132,4
69	2,08	433	8	177,0
103	1,89	407	8	176,8
104	1,62	388	8	n.d.
105	2,28	429	8	253,5
106	2,35	443	8	189,4
107	2,40	443	8	257,3
108	2,27	411	8	n.d.
109	2,28	397	8	n.d.
110	2,68	471	8	n.d.
111	2,62	499	8	147,3
112	2,65	499	8	259,0
113	2,20	429	8	136,1
114	1,88	429	8	126,9

N.º Co.	R _t	[M+H] ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
82	2,51	452	8	233,6
83	1,96	443	8	n.d.
84	1,23	432	8	108,2
85	1,87	466	9	n.d.
86	1,97	500	9	185,3
87	0,92	425	6	n.d.
88	2,48	445	8	136,5
89	4,33	335	7	146,5
90	4,05	497	10	138- 143
91	2,13	436	8	246,3
92	2,47	485	8	242,2
93	1,71	407	8	192,2
94	2,30	399	8	n.d.
95	1,54	420	8	181,6
96	0,33	418	8	163,6
97	1,47	432	8	207,8
98	1,39	448	8	n.d.
99	1,42	432	8	n.d.
100	1,20	418	8	167,4
101	2,01	375	8	121,5
102	1,47	335	8	222,2
137	1,72	436	13	n.d.
138	0,87	422	6	n.d.
139	1,61	451	9	195,9
140	1,99	501	9	115,2
141	1,94	475	9	146,2
142	1,96	475	9	141,4
143	1,94	475	9	229,3
144	1,94	475	9	194,4
145	n.d.	n.d.	-	204,5
146	1,79	447	9	n.d.
147	2,38	447	8	232,9
148	2,36	461	8	n.d.

ES 2 585 009 T3

N.º Co.	R _t	[M+H] ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
115	2,35	483	8	101,4
116	2,55	457	8	n.d.
117	2,57	511	8	221,5
118	3,72	505	8	157,9
119	0,77	366	4	151,2
120	1,25	404	2	194,9
121	0,92	417	1	173,4
122	0,90	417	1	n.d.
123	2,55	499	8	n.d.
124	1,44	349	13	136,5
125	1,69	466	14	n.d.
126	2,62	465	8	206,5
127	2,64	465	8	218,5
128	2,60	476	8	116,9
129	1,90	465	14	n.d.
130	1,89	465	14	n.d.
131	0,99	417	6	170,7
132	0,81	379	6	n.d.
133	0,85	385	6	198,1
134	2,56	499	8	136,0
135	2,84	485	8	213,2
136	2,81	485	8	n.d.
172	2,50	499	8	182,3
175	2,61	465	8	n.d.
176	0,81	363	6	n.d.
177	0,97	482	6	n.d.
178	0,94	436	6	n.d.
179	0,84	422	6	n.d.
180	1,73	470	14	n.d.
181	1,89	484	14	n.d.
182	1,97	498	14	n.d.
183	1,54	440	13	n.d.
184	1,55	440	13	n.d.
185	1,79	454	14	258

N.º Co.	R _t	[M+H] ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
149	2,37	461	8	122,0
150	1,36	519	11	n.d.
151	2,72	525	8	292,1
152	2,54	511	8	n.d.
153	2,72	570	8	n.d.
154	2,55	499	8	n.d.
155	1,09	486	6	160,9
156	2,70	n.d.	8	n.d.
157	1,38	563	11	147,7
158	2,95	503	12	137,1
159	3,22	519	12	n.d.
160	2,50	461	8	171,7
161	2,94	499	12	n.d.
163	2,48	459	8	103,1
164	2,76	525	8	213,7
165	1,02	439	6	n.d.
166	2,60	515	8	137,5
167	2,42	515	8	n.d.
168	2,15	435	8	225,6
169	2,58	499	8	181,9
170	n.d.	n.d.	n.d.	203,0
171	2,83	500	8	130,6
208	1,74	417	13	206
209	1,74	417	13	206
210	5,92	431	3	n.d.
211	6,03	431	3	146
212	1,72	470	14	n.d.
213	1,71	470	14	n.d.
214	1,77	484	13	n.d.
215	1,77	484	13	n.d.
216	1,86	498	13	n.d.
217	1,87	498	13	n.d.
218	0,91	454	6	n.d.
219	0,91	454	6	263

ES 2 585 009 T3

N.º Co.	R _t	[M+H] ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
186	1,79	454	14	261
187	0,88	454	6	n.d.
188	0,89	454	6	n.d.
189	0,97	468	6	263
190	0,98	468	6	255
191	1,03	482	6	n.d.
192	1,03	482	6	n.d.
193	1,08	496	6	n.d.
194	1,10	496	6	n.d.
195	0,88	440	6	n.d.
196	0,96	454	6	187
197	1,71	514	14	n.d.
198	0,89	456	6	n.d.
199	1,17	542	6	n.d.
200	1,07	508	6	181
201	0,74	418	6	n.d.
202	1,50	418	14	n.d.
203	0,90	456	6	n.d.
204	1,74	443	13	n.d.
205	1,73	443	13	n.d.
206	0,87	375	6	n.d.
207	0,87	375	6	n.d.
162	n.d.	n.d.	n.d.	171
173	1,00	471	6	n.d.
174	1,00	460	6	n.d.
242	0,88	420	6	n.d.
243	1,01	464	6	n.d.
244	1,05	498	6	n.d.
245	0,86	436	6	n.d.
246	0,97	442	6	n.d.
247	1,04	456	6	n.d.
248	1,93	494	13	n.d.
249	1,00	464	6	n.d.
250	0,96	430	6	n.d.

N.º Co.	R _t	[M+H] ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
220	1,08	482	6	n.d.
221	1,09	482	6	194
222	1,80	460	14	n.d.
223	1,01	468	6	243
224	1,03	468	6	n.d.
225	1,03	484	6	n.d.
226	1,80	470	14	n.d.
227	1,03	484	6	n.d.
228	0,98	470	6	161
229	2,62	445	8	129
230	2,48	431	8	192
231	2,45	431	8	218
232	2,43	449	8	148
233	2,37	427	8	193
234	0,91	470	6	n.d.
235	1,05	498	6	n.d.
236	1,66	474	14	n.d.
237	1,62	484	14	n.d.
238	0,98	488	6	n.d.
239	0,96	498	6	n.d.
240	0,93	474	6	n.d.
241	1,03	488	6	n.d.
265	0,92	488	6	260
266	0,96	488	6	258
267	1,53	474	14	n.d.
268	1,59	474	14	n.d.
269	2,58	474	8	138
270	2,72	488	8	138
271	0,95	470	6	n.d.
272	0,95	470	6	n.d.
273	1,02	484	6	n.d.
274	1,84	484	13	n.d.
276	0,87	436	6	n.d.
277	0,88	428	6	n.d.

N.º Co.	R _t	[M+H] ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
251	1,75	480	13	150
252	2,55	472	8	n.d.
253	2,81	486	8	190
254	2,72	456	8	217
255	2,79	470	8	265
256	1,66	480	13	n.d.
257	1,65	474	14	n.d.
258	1,73	488	14	n.d.
259	2,86	456	8	230
260	2,52	442	8	208
261	1,79	488	14	n.d.
262	1,75	484	13	n.d.
263	0,93	474	6	223
264	0,98	488	6	193

N.º Co.	R _t	[M+H] ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
278	0,81	402	6	n.d.
279	0,81	452	6	n.d.
282	0,82	466	6	n.d.
283	0,86	460	6	n.d.
284	0,89	474	6	n.d.
285	0,96	488	6	n.d.
286	0,86	456	6	n.d.
287	0,96	470	6	n.d.
288	0,88	456	6	n.d.
289	1,02	484	6	n.d.
293	0,82	422	6	n.d.
295	0,97	450	6	n.d.
296	0,97	450	6	n.d.

RMN

5 Para varios compuestos, se registraron los espectros de RMN de ¹H en un Bruker Avance III con un imán Ultrashield de 300 MHz, en un espectrómetro Bruker DPX-400 que funciona a 400 MHz, en un Bruker DPX-360 que funciona a 360 MHz, o en un espectrómetro Bruker Avance 600 que funciona a 600 MHz, usando CLOROFORMO-*d* (cloroformo deuterado, CDCl₃) o DMSO-*d*₆ (DMSO deuterado, dimetil-*d*₆ sulfóxido) como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) respecto a tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

10

Tabla 2b: Resultados de RMN de ¹H

N.º Co.	Resultado de RMN de ¹ H
1	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,84 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,24 - 1,44 (m, 1 H), 1,63 - 1,79 (m, 1 H), 2,35 (s a, 3 H), 3,84 - 4,00 (m, 2 H), 4,62 (d, J=15,5 Hz, 1 H), 4,84 (dd, J=15,7, 3,3 Hz, 1 H), 5,24 (d, J=15,7 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,85 - 7,91 (m, 1H), 8,02 - 8,18 (m, 4H), 9,54 (d, J=1,4 Hz, 1H)
2	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,12 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 3,89 - 4,02 (m, 2 H), 4,42 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, J=11,8 Hz, 1 H), 5,01 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,36 - 7,46 (m, 2 H), 7,60 - 7,70 (m, 2 H), 7,80 - 7,85 (m, 1H), 8,28 (s, 1H)
3	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,15 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 2,17 (d, J=0,7 Hz, 3 H), 3,89 - 4,13 (m, 2 H), 4,61 (dd, J=13,7, 2,3 Hz, 2 H), 5,18 (d, J=15,7 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,43 (t, J=1,2 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,02 - 8,17 (m, 3 H), 8,28 (d, J=1,2 Hz, 1H)
4	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,04 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 1,55 (s a, 2 H), 1,65 (s a, 4 H), 2,23 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,80 (t, J=9,1 Hz, 4 H), 3,80 - 3,98 (m, 2 H), 4,34 (d, J=14,8 Hz, 1 H), 4,61 (dd, J=13,7, 1,6 Hz, 1 H), 5,01 (d, J=14,8 Hz, 1 H), 6,92 - 7,03 (m, 2 H), 7,14 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1H), 8,05 (d, J=7,8 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H)
4a	(300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,21 (d, J=6,7 Hz, 3 H), 1,52 - 1,64 (m, 2 H), 1,65 - 1,80 (m, 4 H), 2,29 (s, 6 H), 2,72 - 2,93 (m, 4 H), 3,66 (dd, J=14,1, 4,1 Hz, 1 H), 3,75 - 3,89 (m, 1 H), 4,05 (d, J=14,7 Hz, 1 H), 4,76 (dd, J=14,0, 2,1 Hz, 1 H), 5,36 (d, J=14,7 Hz, 1 H), 6,81 - 6,98 (m, 2 H), 7,15 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,32(d, J=7,6 Hz, 1H), 7,48(d, J=7,7 Hz, 1H), 8,26 (s a, 1H)
5	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 3,71 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 4,27 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 7,15 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,27 - 7,55 (m, 6 H), 7,55 - 7,75 (m, 4H), 7,81 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H)
6	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,15 - 0,42 (m, 2 H), 0,42 - 0,72 (m, 2 H), 1,13 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 1,16 - 1,28 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 3,71 - 4,10 (m, 4 H), 4,48 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, J=12,4 Hz, 1 H), 5,07 (d, J=15,5 Hz, 1 H), 7,02 - 7,42 (m, 4 H), 7,86 (s, 1H), 8,10 (d, J=7,7 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H)
7	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,17 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,26 (t, J=7,6 Hz, 3 H), 2,71 (c, J=7,4 Hz, 2 H), 3,93 -

ES 2 585 009 T3

N.º Co.	Resultado de RMN de ¹ H
	4,18 (m, 2 H), 4,57 - 4,69 (m, 2 H), 5,20 (d, J=15,5 Hz, 1 H), 7,25 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=0,7 Hz, 1 H), 8,03 - 8,16 (m, 4H), 9,48 (s, 1H)
9	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,57 (d, J=7,1 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 3,35 - 3,49 (m, 1 H), 3,67 (ddd, J=13,3, 8,6, 4,1 Hz, 1 H), 3,93 - 4,21 (m, 1 H), 4,30 (ddd, J=14,1, 6,8, 4,1 Hz, 1 H), 5,59 - 5,90 (m, 1 H), 7,14 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,27-7,50 (m, 2 H), 7,50 - 7,69 (m, 2 H), 7,81 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,26 (d, J=1,0 Hz, 1H).
9a	El espectro de RMN de 9a coincide con el del compuesto 9
9b	El espectro de RMN de 9b coincide con el del compuesto 9
10	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,57 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,15 (s a, 3 H), 3,19 - 3,30 (m, 1 H), 3,52 - 3,74 (m, 1 H), 4,08 - 4,27 (m, 2 H), 5,85 (c, J=7,0 Hz, 1 H), 7,11 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,36 - 7,51 (m, 2 H), 7,60 (dd, J=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J=8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J=1,2 Hz, 1H)
10a	El espectro de RMN de 10a coincide con el del compuesto 10
10b	El espectro de RMN de 10b coincide con el del compuesto 10
11a	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,61 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 3,18 - 3,32 (m, 1 H), 3,69 (ddd, J=13,2, 8,4, 4,0 Hz, 1 H), 4,08 (ddd, J=12,4, 8,4, 4,0 Hz, 1 H), 4,29 (ddd, J=14,1, 6,8, 3,7 Hz, 1 H), 5,87 (c, J=7,0 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,43 (s a, 1 H), 7,59 - 7,73 (m, 4 H), 7,81 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,27 (s a, 1H)
11b	El espectro de RMN de 11b coincide con el del compuesto 11a
14	El espectro de RMN de 14 coincide con el del compuesto 14a
14a	(600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,31 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,39 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,29 (d, J=0,9 Hz, 3 H), 4,17 (qd, J=6,9, 3,2 Hz, 1 H), 4,82 (d, J=16,0 Hz, 1 H), 5,10 (qd, J=6,6, 3,2 Hz, 1 H), 5,13 (d, J=16,0 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,36 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,72 (s, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 8,27 (s, 1H)
14b	El espectro de RMN de 14b coincide con el del compuesto 14a
15	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 (s, 9 H), 1,12 - 1,22 (m, 2 H), 1,47 - 1,60 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 3,45 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 3,63 - 3,76 (m, 2 H), 4,19 - 4,28 (m, 2 H), 7,08 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,38 - 7,43 (m, 1 H), 7,79 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,22 - 8,28 (m, 1H)
18	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,77 - 1,03 (m, 2 H), 1,04 - 1,37 (m, 4 H), 1,46 (c, J=7,0 Hz, 2 H), 1,54 - 1,82 (m, 5 H), 2,16 (s, 3 H), 3,50 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 3,69 (dd, J=6,8, 5,0 Hz, 2 H), 4,11 - 4,40 (m, 2 H), 7,07 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1H), 7,78 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,14 - 8,36 (m, 1H)
19	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 3,64 (t, J=6,1 Hz, 2 H), 4,22 (t, J=5,7 Hz, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 7,12 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,20 - 7,45 (m, 6 H), 7,70 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,17 (s a, 1H)
20	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,69 - 0,89 (m, 2 H), 1,01 (d, J=6,7 Hz, 3 H), 1,04 (d, J=6,0 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 3,08 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 3,39 (dd, J=14,1, 4,1 Hz, 1 H), 3,46 - 3,68 (m, 1 H), 4,21 (s a, 1 H), 4,51 (d, J=14,2 Hz, 1 H), 7,01 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,06 - 7,20 (m, 3 H), 7,30 (d, J=6,3 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,76 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H)
21	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,09 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,77 - 3,86 (m, 1 H), 3,86 - 3,96 (m, 1 H), 4,39 (d, J=15,5 Hz, 1 H), 4,64 (dd, J=13,9, 1,6 Hz, 1 H), 5,04 (d, J=15,5 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,17 - 7,33 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 7,83 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H)
23	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,09 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,29 (s, 9 H), 2,18 (s, 3 H), 3,78 - 3,90 (m, 1 H), 3,90 - 4,00 (m, 1 H), 4,43 (d, J=15,1 Hz, 1 H), 4,63 (dd, J=13,8, 2,0 Hz, 1 H), 5,03 (d, J=15,3 Hz, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 2 H), 7,24-7,37 (m, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,85 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H)
24	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,90 - 4,10 (m, 2 H), 4,46 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, J=12,0 Hz, 1 H), 5,03 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,28 - 7,57 (m, 4 H), 7,78 (s, 1 H), 8,05 (d, J=7,7 Hz, 1H), 9,26 (s, 1 H)
25	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 3,64 - 3,74 (m, 2 H), 4,21 - 4,31 (m, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 7,15 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,28 - 7,47 (m, 5 H), 7,81 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H)
29	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,78 - 0,89 (m, 2 H), 0,95 - 1,04 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 3,55 (t, J=5,6 Hz, 2 H), 3,73 (s, 2 H), 3,97 - 4,16 (m, 2 H), 6,96 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,35 - 7,43 (m, 3 H), 7,74 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H)
29a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,83 - 0,90 (m, 2 H), 0,97 - 1,03 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 3,52 - 3,60 (m, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 4,02 - 4,12 (m, 2 H), 7,04 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,28 (m, J=8,5 Hz, 2 H), 7,37 (m, J=8,5 Hz, 2 H), 7,80 (s a, 1 H), 7,93 (d, J=7,7 Hz, 1H), 9,18 (s a, 1 H)
30	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,42 (c, J=7,1 Hz, 1 H), 1,48 - 1,61 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,39 (ddd, J=9,8, 6,6, 3,6 Hz, 1 H), 3,02 - 3,14 (m, 1 H), 3,77 (t, J=6,0 Hz, 2 H), 4,14 - 4,30 (m, 1 H), 4,30 - 4,44 (m, 1 H), 7,16 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,42 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,86 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H)
31	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,17 (s, 3 H), 4,18 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 4,30 (dd, J=14,2, 4,5 Hz, 1 H), 4,99 (dd, J=14,2, 2,2 Hz, 1 H), 5,18 - 5,32 (m, 2 H), 7,15 - 7,23 (m, 2 H), 7,27 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,32 - 7,47 (m, 5 H), 7,65 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,21 - 8,27 (m, 1 H)
34	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,71 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 0,97 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,87 (dc, J=13,1, 6,7 Hz, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 3,66 - 3,88 (m, 2 H), 4,31 (d, J=15,3 Hz, 1 H), 4,94 (d, J=14,3 Hz, 1 H), 5,17 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,33 - 7,48 (m, 2 H), 7,61 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,81 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H)
35	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,15 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 3,88 - 4,12 (m, 2 H), 4,54 (d, J=15,7 Hz, 1

ES 2 585 009 T3

N.º Co.	Resultado de RMN de ¹ H
	H), 4,64 (dd, J=13,5, 1,7 Hz, 1 H), 5,04 (d, J=15,7 Hz, 1 H), 7,12 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,17 - 7,31 (m, 1 H), 7,43 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 7,49 - 7,61 (m, 1 H), 7,82 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,29 (s a, 1 H)
36	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 3,75 (t, J=5,6 Hz, 2 H), 4,32 (t, J=5,6 Hz, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 7,13 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,28 - 7,50 (m, 3 H), 7,62 (dd, J=6,9, 2,3 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H)
37	(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 2,31 (s a, 3 H), 3,69 - 3,90 (m, 2 H), 4,15 (d, J=15,1 Hz, 1 H), 4,77 (d, J=13,8 Hz, 1 H), 5,27 (d, J=15,3 Hz, 1 H), 7,19 (d, J=6,8 Hz, 2 H), 7,33 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,40 - 7,58 (m, 3 H), 8,29 (s a, 1 H)
38	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 3,66 - 3,74 (m, 2 H), 4,21 - 4,31 (m, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 7,13 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J=8,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H), 7,81 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H)
39	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 3,68 - 3,79 (m, 2 H), 4,23 - 4,33 (m, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 7,12 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,19 - 7,28 (m, 1 H), 7,36 - 7,45 (m, 2 H), 7,50 - 7,60 (m, 1 H), 7,80 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,24 - 8,29 (m, 1 H)
40	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,11 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 3,78 - 3,88 (m, 1 H), 3,93 (dd, J=14,1, 4,1 Hz, 1 H), 4,44 (d, J=15,7 Hz, 1 H), 4,64 (dd, J=14,0, 2,1 Hz, 1 H), 5,09 (d, J=15,7 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,23 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=6,7 Hz, 1 H), 7,36 - 7,46 (m, 2 H), 7,83 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=1,2 Hz, 1 H)
42	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 3,64 - 3,75 (m, 2 H), 4,21 - 4,30 (m, 2 H), 4,81 (s, 2 H), 7,14 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,57 - 7,71 (m, 3 H), 7,73 (s, 1 H), 7,81 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H)
43	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,14 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 3,88 - 4,09 (m, 2 H), 4,47 - 4,71 (m, 2 H), 5,10 (d, J=15,7 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,61 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,73 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 7,84 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=1,1 Hz, 1 H)
44	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,15 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 3,96 (dd, J=13,8, 4,2 Hz, 1 H), 4,00 - 4,13 (m, 1 H), 4,53 - 4,66 (m, 2 H), 5,18 (d, J=15,5 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,83 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,02 - 8,16 (m, 3 H), 8,29 (s, 1 H)
45	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 3,39 - 3,60 (m, 2 H), 3,83 - 3,98 (m, 2 H), 4,64 (d, J=15,8 Hz, 1 H), 4,78 - 4,90 (m, 1 H), 5,07 - 5,17 (m, 1 H), 5,22 (d, J=15,9 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,43 (t, J=1,2 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,12 (s, 2 H), 8,28 (d, J=1,2 Hz, 1 H)
48	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,14 (s, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 2,29 (d, J=7,4 Hz, 2 H), 3,93 (dd, J=14,0, 4,3 Hz, 1 H), 4,05 - 4,21 (m, 1 H), 4,76 (d, J=15,8 Hz, 1 H), 4,95 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 5,19 (d, J=15,5 Hz, 1 H), 7,18 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,87 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,18 (s, 2 H), 8,34 (d, J=1,1 Hz, 1 H)
50	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,7 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 3,07 - 3,19 (m, 2 H), 3,37 - 3,51 (m, 1 H), 3,77 (dd, J=14,1, 4,2 Hz, 1 H), 3,97 - 4,17 (m, 2 H), 4,62 (dd, J=14,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,04 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 1 H), 7,80 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,08 (s, 2 H), 8,27 (d, J=1,1 Hz, 1 H)
53	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 3,67 - 3,85 (m, 2 H), 4,17 - 4,37 (m, 2 H), 4,89 (s, 2 H), 7,15 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,43 (s a, 1 H), 7,81 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,98 - 8,15 (m, 3 H), 8,27 (s a, 1 H)
55	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,17 (s, 3 H), 4,11 - 4,19 (m, 2 H), 4,44 (t, J=5,6 Hz, 2 H), 7,21 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 1 H), 7,78 - 7,96 (m, 3 H), 8,32 (s, 1 H)
57	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,17 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,84 - 3,98 (m, 1 H), 4,08 - 4,22 (m, 1 H), 4,25 - 4,40 (m, 1 H), 4,61 (dt, J=14,1, 4,6 Hz, 1 H), 7,17 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,48 - 7,60 (m, 1 H), 7,68 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,84 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H)
59	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 3,84 - 4,02 (m, 2 H), 4,46 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 4,61 (d, J=11,8 Hz, 1 H), 5,09 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,50 (d, J=5,5 Hz, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,83 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=1,1 Hz, 1 H)
60	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 3,63 - 3,76 (m, 2 H), 4,20 - 4,33 (m, 2 H), 4,77 (s, 2 H), 7,15 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,44 - 7,55 (m, 3 H), 7,81 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,22 - 8,29 (m, 1 H)
61	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,14 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 3,89 (s a, 1 H), 4,01 (dd, J=14,2, 4,0 Hz, 1 H), 4,50 (d, J=15,9 Hz, 1 H), 4,65 (dd, J=14,1, 2,1 Hz, 1 H), 5,10 (d, J=15,9 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,36 - 7,48 (m, 2 H), 7,61 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,84 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,29 (d, J=1,1 Hz, 1 H)
62	(300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,70 - 3,92 (m, 2 H), 4,23 (d, J=15,1 Hz, 1 H), 4,80 (dd, J=14,0, 2,3 Hz, 1 H), 5,31 (d, J=15,1 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,33 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,44 - 7,57 (m, 3 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 8,26 (d, J=1,1 Hz, 1 H)
63	(300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,30 (d, J=6,7 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,75 - 3,92 (m, 2 H), 4,24 (d, J=15,3 Hz, 1 H), 4,82 (dd, J=13,7, 1,9 Hz, 1 H), 5,36 (d, J=15,3 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,35 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,46 - 7,58 (m, 3 H), 7,62 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H)
64	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,17 (s, 3 H), 3,73 - 3,87 (m, 2 H), 4,28 - 4,41 (m, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 7,14 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,56 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,74 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,80 - 7,86 (m, 2 H), 8,28 (s, 1 H)
65	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 3,66 - 3,79 (m, 2 H), 4,18 - 4,33 (m, 2 H), 4,79 (s, 2 H), 7,14 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,64 - 7,76 (m, 2 H), 7,81 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H)
67	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,10 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 3,84 (dd, J=14,0, 4,1 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3

ES 2 585 009 T3

N.º Co.	Resultado de RMN de ¹ H
	H), 3,91 - 4,04 (m, 1 H), 4,43 (d, J=15,0 Hz, 1 H), 4,61 (dd, J=14,0, 2,2 Hz, 1 H), 4,99 (d, J=15,0 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,26 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,57 - 7,74 (m, 2 H), 7,82 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=1,2 Hz, 1 H)
68	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,87 - 3,95 (m, 1 H), 3,95 - 4,04 (m, 1 H), 4,48 (d, J=15,5 Hz, 1 H), 4,61 (dd, J=13,8, 2,0 Hz, 1 H), 5,08 (d, J=15,3 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,83 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=1,2 Hz, 1 H)
69	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 3,61 - 3,73 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 4,16 - 4,29 (m, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 7,14 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,26 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,57 - 7,67 (m, 2 H), 7,80 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H)
70	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,15 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 3,93 (dd, J=13,8, 3,5 Hz, 1 H), 4,05 (s a, 1 H), 4,57 (d, J=15,5 Hz, 1 H), 4,64 (d, J=13,7 Hz, 1 H), 5,06 (d, J=15,5 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,51 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,64 - 8,01 (m, 3 H), 8,28 (s, 1 H)
71	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,16 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 3,92 - 4,11 (m, 2 H), 4,58 (d, J=16,1 Hz, 1 H), 4,62 - 4,71 (m, 1 H), 5,10 (d, J=15,9 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,70 - 7,89 (m, 4 H), 8,29 (s, 1 H)
72	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 3,82 - 4,02 (m, 2 H), 4,54 (d, J=15,7 Hz, 1 H), 4,64 (d, J=12,2 Hz, 1 H), 5,09 (d, J=15,7 Hz, 1 H), 7,25 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,48 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,54 - 7,70 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,11 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 9,52 (s, 1 H)
74	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 3,64 - 3,74 (m, 2 H), 4,21 - 4,30 (m, 2 H), 4,77 (s, 2 H), 7,14 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,34 - 7,44 (m, 3 H), 7,47 - 7,55 (m, 1 H), 7,81 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,26 (d, J=1,5 Hz, 1 H)
75	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,64 (t, J=5,7 Hz, 2 H), 4,28 (t, J=5,7 Hz, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 7,10 - 7,21 (m, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,36 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,81 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H)
76	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,07 - 1,25 (m, 6 H), 2,35 (s, 3 H), 3,52 (c, J=7,0 Hz, 2 H), 3,89 - 4,09 (m, 2 H), 4,51 - 4,69 (m, 4 H), 5,12 (d, J=15,5 Hz, 1 H), 7,25 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,58 - 7,72 (m, 3 H), 7,87 (s, 1 H), 8,12 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 9,51 (d, J=1,4 Hz, 1 H)
77	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,07 - 1,21 (m, 6 H), 2,27 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,16 - 3,23 (m, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 3,67 - 3,90 (m, 5 H), 4,41 (d, J=14,8 Hz, 1 H), 4,55 - 4,74 (m, 1 H), 4,98 (d, J=14,8 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,25 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,11 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H)
78	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,28 (d, J=5,9 Hz, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 3,85 - 3,99 (m, 1 H), 3,99 - 4,10 (m, 1 H), 4,50 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 4,61 (dd, J=13,8, 1,7 Hz, 1 H), 4,76 (dt, J=12,0, 6,0 Hz, 1 H), 5,06 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,19 - 7,28 (m, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,11 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H)
79	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,11 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 3,87 - 4,05 (m, 2 H), 4,50 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, J=11,7 Hz, 1 H), 5,04 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 7,36 - 7,46 (m, 3 H), 7,46 - 7,55 (m, 1 H), 7,82 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H)
83	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,18 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 3,96 (dd, J=14,0, 4,1 Hz, 1 H), 4,01 - 4,13 (m, 1 H), 4,57 (d, J=15,3 Hz, 1 H), 4,68 (dd, J=13,9, 2,2 Hz, 1 H), 5,13 (d, J=15,3 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 7,20 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,40 - 7,59 (m, 5 H), 7,89 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=1,2 Hz, 1 H)
84	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,15 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,50 - 1,76 (m, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 3,12 - 3,26 (m, 4 H), 3,82 - 3,92 (m, 1 H), 3,92 - 4,01 (m, 1 H), 4,36 (d, J=15,0 Hz, 1 H), 4,68 (dd, J=13,8, 2,1 Hz, 1 H), 5,06 (d, J=14,8 Hz, 1 H), 6,80 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J=8,0, 2,2 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,13 - 7,30 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,88 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H)
85	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,10 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,48 - 1,60 (m, 2 H), 1,60 - 1,74 (m, 4 H), 2,16 (s, 3 H), 2,85 - 3,02 (m, 4 H), 3,77 - 3,99 (m, 2 H), 4,36 (d, J=15,3 Hz, 1 H), 4,61 (dd, J=13,7, 1,8 Hz, 1 H), 5,01 (d, J=15,1 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J=8,2, 1,9 Hz, 1 H), 7,09 - 7,18 (m, 2 H), 7,37 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,40 - 7,46 (m, 1 H), 7,83 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=1,1 Hz, 1 H)
88	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 3,60 - 3,80 (m, 2 H), 4,11 - 4,38 (m, 2 H), 4,79 (s, 2 H), 7,32 - 7,72 (m, 10 H), 7,92 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H)
89	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,08 (s, 3 H), 3,66 (t, J=5,7 Hz, 2 H), 4,21 (t, J=5,7 Hz, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 6,77 (s a, 1 H), 7,13 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,26 - 7,43 (m, 5 H), 7,62 (s a, 1 H), 7,75 (d, J=7,3 Hz, 1 H)
91	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,04 - 2,17 (m, 3 H), 3,76 - 3,95 (m, 2 H), 4,18 - 4,34 (m, 2 H), 4,87 (s, 2 H), 7,07 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,36 (t, J=1,3 Hz, 1 H), 7,43 - 7,52 (m, 2 H), 7,60 - 7,70 (m, 3 H), 7,74 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=1,1 Hz, 1 H)
92	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,18 (s, 3 H), 3,13 (t, J=7,2 Hz, 2 H), 3,61 - 3,97 (m, 4 H), 4,15 - 4,33 (m, 2 H), 7,03 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,43 (s a, 1 H), 7,80 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,08 (s, 2 H), 8,29 (s a, 1 H)
93	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,99 - 2,21 (m, 5 H), 3,56 - 3,77 (m, 2 H), 4,13 (c, J=5,9 Hz, 4 H), 4,19 - 4,37 (m, 2 H), 4,68 (s, 2 H), 6,84 - 7,02 (m, 3 H), 7,12 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,42 (s a, 1 H), 7,80 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,26 (s a, 1 H)
94	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 3,59 - 3,80 (m, 2 H), 4,27 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 4,87 (s, 2

ES 2 585 009 T3

N.º Co.	Resultado de RMN de ¹ H
	H), 7,18 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,27 - 7,51 (m, 3 H), 7,68 (s, 1 H), 7,75 - 7,93 (m, 4 H), 8,26 (s, 1 H)
97	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,54 (s a, 2 H), 1,59 - 1,72 (m, 4 H), 2,16 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,76 (s a, 4 H), 3,49 - 3,60 (m, 2 H), 4,18 - 4,30 (m, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 6,93 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 7,00 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,08 - 7,20 (m, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,81 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H)
98	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,12 - 2,17 (m, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 3,66 - 3,81 (m, 2 H), 4,23 - 4,35 (m, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 4,91 (c, J=8,8 Hz, 2 H), 7,06 - 7,14 (m, 2 H), 7,41 (t, J=1,2 Hz, 1 H), 7,80 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,26 (d, J=1,1 Hz, 1 H), 8,30 (d, J=5,6 Hz, 1 H)
99	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,42 - 1,59 (m, 2 H), 1,59 - 1,74 (m, 4 H), 2,16 (s, 3H), 2,21 (s, 3 H), 2,69 - 2,88 (m, 4 H), 3,46 - 3,72 (m, 2 H), 4,12 - 4,32 (m, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 6,89 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,13 (dd, J=7,8, 4,5 Hz, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 7,80 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H)
103	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,86 - 2,02 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 3,62 (dt, J=13,6, 6,9 Hz, 1 H), 3,71 - 3,85 (m, 3 H), 3,93 (dd, J=11,3, 7,4 Hz, 1 H), 4,18 - 4,30 (m, 3 H), 4,34 (dd, J=11,3, 2,1 Hz, 1 H), 6,78 - 6,91 (m, 4 H), 7,0 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,79 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,25 (d, J=1,1 Hz, 1 H)
104	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,18 (s, 3 H), 2,89 - 3,04 (m, 2 H), 3,54 - 3,63 (m, 2 H), 3,68 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 3,92 - 4,05 (m, 2 H), 6,62 (dd, J=9,1, 1,3 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J=6,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,04 - 7,13 (m, 1 H), 7,18 (td, J=7,5, 1,1 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,35 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J=9,1, 6,9 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,91 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 11,62 (s, 1 H)
105	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,04 - 2,15 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,40 - 2,48 (m, 1 H), 2,97 - 3,28 (m, 3 H), 3,54 (ddd, J=13,0, 8,5, 4,1 Hz, 1 H), 4,06 - 4,23 (m, 1 H), 4,24 - 4,37 (m, 1 H), 6,18 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 7,18 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,44 - 7,52 (m, 1 H), 7,63 (t, J=8,8 Hz, 2 H), 7,84 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=1,1 Hz, 1 H)
108	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,19 (s, 3 H), 3,72 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 4,23 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 7,08 - 7,17 (m, 2 H), 7,31 - 7,42 (m, 2 H), 7,42 - 7,53 (m, 3 H), 7,57 - 7,71 (m, 4 H), 7,74 (d, J=7,6 Hz, 1 H)
109	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,65 - 3,80 (m, 2 H), 4,20 - 4,37 (m, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 7,17 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,31 - 7,43 (m, 2 H), 7,48 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 7,55 - 7,76 (m, 5 H), 7,88 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H)
111	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,20 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,73 (d, J=7,1 Hz, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 3,71 (dd, J=14,0, 3,7 Hz, 1 H), 4,06 - 4,19 (m, 1 H), 4,53 - 4,69 (m, 1 H), 5,74 (c, J=6,9 Hz, 1 H), 7,19 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H), 8,02 - 8,17 (m, 4 H), 9,40 - 9,51 (m, 1 H)
112	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,82 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,79 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 3,95 (dd, J=14,0, 3,8 Hz, 1 H), 4,27 - 4,48 (m, 1 H), 4,65 (d, J=12,8 Hz, 1 H), 5,64 (c, J=6,8 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,99 - 8,28 (m, 4 H), 9,47 (s, 1 H)
119	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,37 (s, 3 H), 3,64 - 3,68 (m, 2 H), 3,75 (3 H), 4,27 - 4,30 (m, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 6,87 (ddd, J=8,2, 2,6, 1,0 Hz, 1 H), 6,90 - 6,92 (m, 2 H), 7,25 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,28 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 9,40 (d, J=0,6 Hz, 1 H)
120	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,37 (s, 3 H), 3,71 - 3,74 (m, 2 H), 4,30 - 4,32 (m, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 7,26 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,60 - 7,63 (m, 1 H), 7,67 (d, J=7,9 Hz, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 8,13 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 9,40 (s, 1 H)
121	(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,00 (quin, J=6,4 Hz, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 3,34 (t, J=6,1 Hz, 2 H), 4,33 (s a, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 6,79 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,11 (s a, 1 H), 7,21 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,43 - 7,51 (m, 2 H), 8,16 (s a, 1 H)
122	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,90 (quin, J=6,2 Hz, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 3,36 - 3,41 (m, 2 H), 4,17 (s a, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 6,70 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 7,38 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,62 - 7,74 (m, 3 H)
176	(360 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,28 (d, J=1,1 Hz, 3 H), 2,94 - 3,07 (m, 2 H), 3,11 - 3,21 (m, 1 H), 3,36 - 3,51 (m, 2 H), 4,28 - 4,38 (m, 1 H), 4,60 (dd, J=13,9, 2,2 Hz, 1 H), 7,13 (t, J=1,5 Hz, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 4 H), 7,27 - 7,37 (m, 2 H), 7,45 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=1,5 Hz, 1 H)
177	(360 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,49 (dd, J=14,1, 4,2 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,82 - 3,95 (m, 1 H), 4,28 (d, J=15,0 Hz, 1 H), 4,72 (dd, J=14,3, 2,2 Hz, 1 H), 5,48 (d, J=15,0 Hz, 1 H), 7,12 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 7,18 - 7,25 (m, 1 H), 7,33 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,43 - 7,58 (m, 3 H), 8,22 (s, 1 H)
179	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,62 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,65 (d, J=1,1 Hz, 3 H), 4,03 - 4,16 (m, 1 H), 4,48 - 4,60 (m, 1 H), 5,06 (d, J=14,6 Hz, 1 H), 5,20 (dd, J=14,3, 2,2 Hz, 1 H), 5,80 (dd, J=15,0, 0,7 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,72 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,82 (t, J=1,3 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,03 - 8,09 (m, 1 H), 8,18 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,77 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 11,03 (s a, 1 H)
124	(360 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,24 - 2,36 (m, 3 H), 3,71 (dd, J=14,1, 4,2 Hz, 1 H), 3,77 - 3,90 (m, 1 H), 4,15 (d, J=15,0 Hz, 1 H), 4,75 (dd, J=14,1, 2,4 Hz, 1 H), 5,38 (d, J=15,0 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,29 - 7,44 (m, 6 H), 7,48 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,20 - 8,30 (m, 1 H)
125	(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 (d, J=6,9 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,50 (dd, J=14,1, 4,0 Hz, 1 H), 3,81 - 3,90 (m, 1 H), 4,33 (d, J=14,9 Hz, 1 H), 4,70 (dd, J=14,1, 2,0 Hz, 1 H), 5,49 (d, J=14,9 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,34 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,46 - 7,57 (m, 3 H), 8,19 - 8,29 (m, 1)
126	s., (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,80 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,74 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=14,0, 3,7 Hz, 1 H), 4,32 (s a, 1 H), 4,68 (d, J=13,6 Hz, 1 H), 5,67 (c, J=6,8 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=7,8 Hz, 1 H),

ES 2 585 009 T3

N.º Co.	Resultado de RMN de ¹ H
	7,36 (s, 1 H), 7,39 - 7,53 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 8,16 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 9,58 (d, J=1,0 Hz, 1 H)
127	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,24 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,71 (d, J=7,1 Hz, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 3,76 (dd, J=14,0, 3,6 Hz, 1 H), 3,95 - 4,14 (m, 1 H), 4,65 (d, J=13,6 Hz, 1 H), 5,73 (c, J=7,0 Hz, 1 H), 7,25 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,31 - 7,50 (m, 3 H), 7,94 (s, 1 H), 8,18 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 9,62 (d, J=1,0 Hz, 1 H)
129	(360 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,75 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,73 (d, J=7,3 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,71 (dd, J=14,1, 3,8 Hz, 1 H), 3,92 - 4,02 (m, 1 H), 4,87 (dd, J=13,9, 1,8 Hz, 1 H), 6,00 (c, J=7,0 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,31 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H)
130	(360 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,32 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,72 (d, J=7,3 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,38 (dd, J=14,3, 3,7 Hz, 1 H), 3,64 - 3,76 (m, 1 H), 4,77 (dd, J=13,9, 1,5 Hz, 1 H), 6,06 (c, J=7,2 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,30 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,45 - 7,52 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H)
131	(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (d, J=6,9 Hz, 3 H), 2,29 (d, J=1,2 Hz, 3 H), 3,76 - 3,87 (m, 2 H), 4,12 (d, J=15,3 Hz, 1 H), 4,78 (dd, J=13,9, 2,2 Hz, 1 H), 5,27 (d, J=15,7 Hz, 1 H), 7,15 (t, J=1,2 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=2,0 Hz, 2 H), 7,32 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,34 (t, J=1,8 Hz, 1 H), 7,48 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,25 (d, J=1,2 Hz, 1 H)
132	(360 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,29 (d, J=0,7 Hz, 3 H), 3,71 (dd, J=14,1, 4,2 Hz, 1 H), 3,77 - 3,87 (m, 4 H), 4,10 (d, J=14,6 Hz, 1 H), 4,76 (dd, J=14,1, 2,4 Hz, 1 H), 5,37 (d, J=15,0 Hz, 1 H), 6,81 - 6,93 (m, 3 H), 7,15 (t, J=1,1 Hz, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H), 7,48 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=1,5 Hz, 1 H)
133	(360 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,75 (dd, J=14,1, 4,2 Hz, 1 H), 3,79 - 3,89 (m, 1 H), 4,16 (d, J=15,0 Hz, 1 H), 4,78 (dd, J=14,3, 2,6 Hz, 1 H), 5,24 (d, J=14,6 Hz, 1 H), 7,02 - 7,11 (m, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 3 H), 7,32 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,48 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,21 - 8,28 (m, 1 H)
135	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,12 - 0,29 (m, 2 H), 0,39 - 0,55 (m, 2 H), 0,63 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 0,88 - 1,07 (m, 1 H), 1,70 (d, J=7,3 Hz, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,62 (d, J=6,9 Hz, 2 H), 3,90 (dd, J=14,0, 3,4 Hz, 1 H), 4,25 (s a, 1 H), 4,61 (d, J=13,6 Hz, 1 H), 5,60 - 5,92 (m, 1 H), 7,23 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,59 (s, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,09 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H)
136	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,09 - 0,32 (m, 2 H), 0,35 - 0,54 (m, 2 H), 0,89 - 1,08 (m, 1 H), 1,19 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,68 (d, J=6,9 Hz, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,62 (d, J=6,7 Hz, 2 H), 3,62 (dd, J=14,0, 3,1 Hz, 1 H), 3,93 (s a, 1 H), 4,60 (d, J=13,6 Hz, 1 H), 5,69 - 5,82 (m, 1 H), 7,21 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,57 (s a, 2 H), 7,62 (s a, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,11, (d, J=7,8 Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H)
137	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,05 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 3,64 (dd, J=14,3, 4,0 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,90 - 4,03 (m, 1 H), 4,51 (d, J=15,0 Hz, 1 H), 4,59 (dd, J=14,1, 1,6 Hz, 1 H), 5,10 (d, J=15,0 Hz, 1 H), 7,17 (d, J=7,3 Hz, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 7,47 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,69 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H)
138	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 - 1,05 (m, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 3,57 - 3,66 (m, 1 H), 3,96 (ddd, J=6,7, 4,3, 2,2 Hz, 1 H), 4,54 (d, J=15,0 Hz, 1 H), 4,59 (dd, J=14,1, 2,0 Hz, 1 H), 5,10 (d, J=14,6 Hz, 1 H), 7,08 - 7,12 (m, 1 H), 7,18 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,38 - 7,43 (m, 2 H), 7,58 (d, J=2,6 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,25 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 11,29 - 11,34 (m, 1 H)
139	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,17 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,80 (dd, J=14,3, 4,1 Hz, 1 H), 3,95 - 4,05 (m, 1 H), 4,61 (d, J=14,7 Hz, 1 H), 4,66 - 4,77 (m, 1 H), 5,20 (d, J=14,6 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,33 - 7,49 (m, 2 H), 7,58 - 7,69 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,13 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 9,50 (s, 1 H)
140	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,93 - 4,20 (m, 2 H), 4,52 - 4,78 (m, 2 H), 5,17 (d, J=15,7 Hz, 1 H), 7,28 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,80 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,90 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 8,15 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 9,56 (s, 1 H)
141	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,55 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 0,91 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 2,03 - 2,42 (m, 5 H), 3,76 - 4,01 (m, 4 H), 4,24 (s a, 1 H), 4,61 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 5,53 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 7,17 - 7,30 (m, 2 H), 7,33 (s a, 1 H), 7,36 (s a, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,08 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H)
142	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,94 (t, J=6,8 Hz, 3 H), 1,16 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 2,03 - 2,29 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 3,52 (dd, J=13,9, 2,7 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,92 (s a, 1 H), 4,58 (d, J=13,6 Hz, 1 H), 5,43 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,08 - 7,26 (m, 2 H), 7,30 (s a, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,09 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 9,41 (s, 1 H)
143	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,66 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,35 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 1,69 (d, J=7,1 Hz, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,90 (dd, J=14,1, 3,2 Hz, 1 H), 4,14 (c, J=6,9 Hz, 2 H), 4,29 (s a, 1 H), 4,62 (d, J=13,7 Hz, 1 H), 5,72 (c, J=7,0 Hz, 1 H), 7,21 (s a, 1 H), 7,23 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,28 - 7,44 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 8,10 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H)
144	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,35 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 1,67 (d, J=7,1 Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 3,62 (dd, J=14,0, 3,4 Hz, 1 H), 3,98 (s a, 1 H), 4,14 (c, J=6,9 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=13,6 Hz, 1 H), 5,65 - 5,75 (m, 1 H), 7,18 (s a, 1 H), 7,21 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,11 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H)
145	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,21 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 3,96 - 4,18 (m, 2 H), 4,51 - 4,72 (m, 2 H), 5,16 (d, J=15,5 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,00 (d, J=9,5 Hz, 2 H), 8,15 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 9,53 (s, 1 H)
146	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,68 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,74 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,96 (dd, J=14,0, 3,6 Hz, 1 H), 4,22 - 4,38 (m, 1 H), 4,67 (d, J=13,3 Hz, 1 H), 5,81 (c, J=7,0 Hz, 1 H), 7,05 - 7,05 (m, 1 H), 7,28 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,54 - 7,65 (m, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,13 (d, J=7,7 Hz,

ES 2 585 009 T3

N.º Co.	Resultado de RMN de ¹ H
	1 H), 9,48 (s, 1 H)
147	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,67 (d, J=7,3 Hz, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,64 (dd, J=13,9, 4,0 Hz, 1 H), 3,85 - 4,00 (m, 1 H), 4,60 (d, J=12,9 Hz, 1 H), 5,74 (c, J=7,1 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,45 - 7,60 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 8,11 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 9,46 - 9,54 (m, 1 H)
148	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,68 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 1,70 (d, J=6,9 Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 3,80 - 3,99 (m, 4 H), 4,29 (s a, 1 H), 4,62 (d, J=13,6 Hz, 1 H), 5,72 (c, J=7,0 Hz, 1 H), 7,06 - 7,29 (m, 2 H), 7,33 (s a, 1 H), 7,35 (s a, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,11 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 9,53 (s, 1 H)
149	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,67 (d, J=7,1 Hz, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,63 (dd, J=14,4, 3,3 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,91 - 4,03 (m, 1 H), 4,61 (d, J=13,7 Hz, 1 H), 5,72 (c, J=7,2 Hz, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,10 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 9,48 (s, 1 H)
155	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,15 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,93 - 4,03 (m, 1 H), 4,06 (ddd, J=6,3, 4,1, 2,0 Hz, 1 H), 4,60 (d, J=15,7 Hz, 1 H), 4,66 (dd, J=13,7, 2,0 Hz, 1 H), 5,19 (d, J=15,7 Hz, 1 H), 7,26 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,10 - 8,19 (m, 3 H), 9,42 (s, 1 H)
160	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,28 (d, J=5,9 Hz, 6 H), 2,16 (s, 3 H), 3,65 - 3,77 (m, 2 H), 4,19 - 4,31 (m, 2 H), 4,70 - 4,81 (m, 3 H), 7,10 - 7,21 (m, 3 H), 7,24 (s, 1 H), 7,42 (t, J=1,2 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,26 (dd, J=1,2, 0,3 Hz, 1 H)
163	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,14 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,28 (d, J=5,9 Hz, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 3,90 - 4,11 (m, 2 H), 4,44 - 4,55 (m, 1 H), 4,57 - 4,72 (m, 2 H), 4,99 (d, J=15,3 Hz, 1 H), 7,14 - 7,29 (m, 2 H), 7,48 (d, J=9,5 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,10 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 9,45 - 9,55 (m, 1 H)
165	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,06 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 3,84 (dd, J=13,9, 2,9 Hz, 1 H), 3,93 - 4,10 (m, 1 H), 4,56 - 4,80 (m, 2 H), 5,19 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J=7,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,39 - 7,50 (m, 2 H), 7,83 (dd, J=7,9, 1,6 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,00 - 8,12 (m, 2 H), 8,27 (s, 1 H)
168	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,62 (d, J=7,1 Hz, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 3,35 - 3,51 (m, 1 H), 3,61 - 3,84 (m, 1 H), 4,06 - 4,30 (m, 2 H), 5,93 (c, J=7,0 Hz, 1 H), 7,11 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,33 - 7,55 (m, 2 H), 7,73 - 7,95 (m, 3 H), 8,18 - 8,33 (m, 1 H)
169	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 3,40 - 3,78 (m, 4 H), 3,78 - 3,91 (m, 1 H), 4,10 - 4,18 (m, 2 H), 6,98 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,76 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,06 (s, 2 H), 8,23 (s, 1 H)
171	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,14 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,42 - 1,77 (m, 6 H), 2,35 (s, 3 H), 2,83 (t, J=5,2 Hz, 4 H), 3,90 - 4,09 (m, 2 H), 4,50 (d, J=15,9 Hz, 1 H), 4,57 - 4,72 (m, 1 H), 5,10 (d, J=15,9 Hz, 1 H), 7,15 - 7,39 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,64 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,81 - 7,96 (m, 1 H), 8,13 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 9,42 - 9,68 (m, 1 H)
172	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,26 (d, J=6,7 Hz, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 3,05 - 3,15 (m, 2 H), 3,55 - 3,77 (m, 2 H), 3,80 - 3,97 (m, 1 H), 4,21 - 4,35 (m, 1 H), 4,88 - 5,08 (m, 1 H), 6,94 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,33 - 7,45 (m, 1 H), 7,74 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,01 (s, 2 H), 8,19 - 8,28 (m, 1 H)
187	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,66 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,11 - 2,18 (m, 3 H), 3,07 (dd, J=14,1, 3,8 Hz, 1 H), 3,68 - 3,80 (m, 1 H), 4,49 (dd, J=13,9, 1,5 Hz, 1 H), 6,00 (c, J=7,0 Hz, 1 H), 7,18 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,52 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 11,48 (d, J=1,8 Hz, 1 H)
188	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,25 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,65 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,10 - 2,17 (m, 3 H), 3,78 (dd, J=13,9, 3,7 Hz, 1 H), 4,10 (ddd, J=6,3, 3,9, 1,8 Hz, 1 H), 4,56 - 4,66 (m, 1 H), 6,10 (c, J=7,1 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 2 H), 7,54 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,25 (d, J=1,1 Hz, 1 H), 11,43 (d, J=1,8 Hz, 1 H)
189	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,13 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,64 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 3,10 (dd, J=13,7, 3,8 Hz, 1 H), 3,68 - 3,77 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 4,49 (dd, J=13,7, 1,6 Hz, 1 H), 5,99 (c, J=7,0 Hz, 1 H), 7,17 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,52 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=10,2 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,83 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=1,1 Hz, 1 H)
190	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,29 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,65 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 3,72 - 3,83 (m, 4 H), 4,04 - 4,14 (m, 1 H), 4,56 - 4,65 (m, 1 H), 6,07 (c, J=6,8 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,41 (t, J=1,1 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 2 H), 7,82 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,26 (d, J=1,1 Hz, 1 H)
191	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,13 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,38 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,65 (d, J=7,3 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 3,09 (dd, J=13,9, 3,7 Hz, 1 H), 3,74 (dt, J=4,6, 2,1 Hz, 1 H), 4,14 - 4,27 (m, 2 H), 4,50 (dd, J=13,7, 1,6 Hz, 1 H), 5,99 (c, J=6,8 Hz, 1 H), 7,18 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,52 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,68 (d, J=10,6 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,85 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H)
192	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,27 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,34 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,65 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 3,79 (dd, J=13,9, 3,7 Hz, 1 H), 4,05 - 4,15 (m, 1 H), 4,20 (c, J=7,1 Hz, 2 H), 4,57 - 4,66 (m, 1 H), 6,09 (c, J=7,0 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,55 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,64 - 7,72 (m, 2 H), 7,82 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,22 - 8,29 (m, 1 H)
193	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,14 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,45 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,51 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,66 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,14 (d, J=0,7 Hz, 3 H), 3,06 (dd, J=13,9, 3,7 Hz, 1 H), 3,68 - 3,81 (m, 1 H), 4,50 (dd, J=14,1, 1,6 Hz, 1 H), 4,74 (quin, J=6,7 Hz, 1 H), 6,01 (c, J=7,2 Hz, 1 H), 7,17 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,51 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,71 (d, J=11,0 Hz, 1 H), 7,79 - 7,86 (m, 2 H), 8,24 (d, J=1,1 Hz, 1 H)

ES 2 585 009 T3

N.º Co.	Resultado de RMN de ¹ H
194	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,24 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,46 (d, J=4,4 Hz, 3 H), 1,44 (d, J=4,4 Hz, 3 H), 1,67 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 3,79 (dd, J=13,7, 3,5 Hz, 1 H), 4,05 - 4,16 (m, 1 H), 4,55 - 4,66 (m, 1 H), 4,74 (quin, J=6,7 Hz, 1 H), 6,11 (c, J=7,1 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,56 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=11,0 Hz, 1 H), 7,77 - 7,85 (m, 2 H), 8,26 (d, J=1,1 Hz, 1 H)
204	(360 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,97 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,24 (ddd, J=14,5, 9,3, 4,8 Hz, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,61 - 2,73 (m, 1 H), 3,03 - 3,13 (m, 1 H), 3,22 - 3,33 (m, 1 H), 3,74 - 3,89 (m, 2 H), 4,82 - 4,88 (m, 1 H), 6,11 (dd, J=8,8, 5,1 Hz, 1 H), 7,17 (s a, 1 H), 7,32 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,51 - 7,59 (m, 3 H), 8,43 (s a, 1 H)
205	(400 MHz, CLOROFORMO-d, 55°C) δ ppm 1,27 - 1,31 (m, 3 H), 2,21 (dd, J=13,3,8,5 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,61 - 2,65 (m, 1 H), 3,03 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 3,08 - 3,22 (m, 1 H), 3,61 (dd, J=14,1, 4,0 Hz, 1 H), 3,64 - 3,73 (m, 1 H), 4,76 - 4,86 (m, 1 H), 6,22 (t, J=8,1 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,30 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,43 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,54 - 7,60 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H)
206	(600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 (d, J=6,7 Hz, 3 H), 2,28 (d, J=1,0 Hz, 3 H), 3,10 (dd, J=16,1, 6,2 Hz, 1 H), 3,18 (dd, J=16,1, 6,4 Hz, 1 H), 3,28 - 3,39 (m, 2 H), 3,69 (dd, J=13,9, 4,0 Hz, 1 H), 3,88 - 3,98 (m, 1 H), 4,79 - 4,87 (m, 1 H), 5,25 - 5,33 (m, 1 H), 7,14 (t, J=1,2 Hz, 1 H), 7,18 - 7,24 (m, 2 H), 7,24 - 7,30 (m, 3 H), 7,46 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 8,21 - 8,25 (m, 1 H)
207	El espectro de RMN de 207 coincide con el del compuesto 206
210	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,17 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,62 (d, J=6,9 Hz, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 3,63 (dd, J=13,9, 3,8 Hz, 1 H), 3,98 (s a, 1 H), 4,61 (dd, J=13,7, 1,6 Hz, 1 H), 5,64 (c, J=6,9 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,48 (d, J=2,0 Hz, 2 H), 7,55 (t, J=1,8 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H)
211	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,75 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,66 (d, J=7,3 Hz, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 3,87 (dd, J=14,1, 4,0 Hz, 1 H), 4,19 - 4,30 (m, 1 H), 4,64 (dd, J=13,9, 1,8 Hz, 1 H), 5,56 (c, J=6,9 Hz, 1 H), 7,11 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,50 (d, J=1,6 Hz, 2 H), 7,58 (t, J=1,6 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=1,2 Hz, 1 H)
212	(360 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 (s, 3 H), 1,77 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,11 (dd, J=13,9, 3,7 Hz, 1 H), 3,70 (ddd, J=6,5, 4,1, 1,8 Hz, 1 H), 4,57 (dd, J=14,1, 2,0 Hz, 1 H), 6,26 - 6,36 (m, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,37 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,44 - 7,54 (m, 3 H), 7,77 (s, 1 H), 8,22 (d, J=1,1 Hz, 1 H), 8,87 (s a, 1 H)
213	(360 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,43 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,74 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,65 (dd, J=13,9, 3,7 Hz, 1 H), 3,96 (ddd, J=6,7, 4,1, 2,0 Hz, 1 H), 4,83 (dd, J=13,9, 1,8 Hz, 1 H), 6,40 (c, J=7,1 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,36 - 7,40 (m, 1 H), 7,40 (d, J=2,6 Hz, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 3 H), 7,96 (s, 1 H), 8,15 - 8,29 (m, 1 H), 8,52 (s a, 1 H)
214	(360 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,75 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,28 (d, J=0,7 Hz, 3 H), 3,11 (dd, J=13,9, 4,0 Hz, 1 H), 3,65 - 3,76 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 4,57 (dd, J=14,1, 2,0 Hz, 1 H), 6,29 (c, J=6,8 Hz, 1 H), 7,13 (t, J=1,1 Hz, 1 H), 7,25 (d, J=0,7 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,47 - 7,53 (m, 2 H), 7,73 - 7,77 (m, 1 H), 8,20 (d, J=1,1 Hz, 1 H)
215	(360 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,45 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,72 (d, J=7,3 Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,65 (dd, J=13,5, 3,7 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,90 - 4,01 (m, 1 H), 4,82 (dd, J=13,9, 1,8 Hz, 1 H), 6,35 (c, J=6,8 Hz, 1 H), 7,11 (s a, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,34 - 7,42 (m, 2 H), 7,44 - 7,53 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H)
216	(360 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,54 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,75 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,28 (d, J=0,7 Hz, 3 H), 3,12 (dd, J=13,9, 3,7 Hz, 1 H), 3,64 - 3,74 (m, 1 H), 4,21 - 4,30 (m, 2 H), 4,57 (dd, J=14,1, 2,0 Hz, 1 H), 6,23 - 6,33 (m, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,36 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,41 - 7,52 (m, 3 H), 7,75 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H)
217	(360 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,42 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,50 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,72 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,28 (d, J=0,7 Hz, 3 H), 3,65 (dd, J=13,9, 3,7 Hz, 1 H), 3,95 (td, J=4,2, 1,8 Hz, 1 H), 4,23 (c, J=7,3 Hz, 2 H), 4,83 (dd, J=13,7, 1,6 Hz, 1 H), 6,37 (c, J=7,2 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,34 - 7,44 (m, 2 H), 7,44 - 7,52 (m, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H)
218	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,67 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 3,04 (dd, J=13,9, 3,7 Hz, 1 H), 3,71 - 3,80 (m, 1 H), 4,49 (dd, J=13,9, 1,5 Hz, 1 H), 6,01 (c, J=7,0 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J=11,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,18 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,75 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=1,1 Hz, 1 H), 11,83 - 12,05 (m, 1 H)
219	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,26 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,67 (d, J=7,3 Hz, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 3,79 (dd, J=13,7, 3,5 Hz, 1 H), 4,05 - 4,16 (m, 1 H), 4,55 - 4,67 (m, 1 H), 6,10 (c, J=6,8 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J=10,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,72 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,26 (d, J=1,1 Hz, 1 H), 11,95 (d, J=2,2 Hz, 1 H)
220	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,14 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,40 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,65 (d, J=7,3 Hz, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 3,08 (dd, J=13,9, 3,7 Hz, 1 H), 3,71 - 3,80 (m, 1 H), 4,27 - 4,37 (m, 2 H), 4,50 (dd, J=13,7, 1,6 Hz, 1 H), 5,98 (c, J=7,0 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J=12,3, 1,6 Hz, 1 H), 7,19 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,26 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,88 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H)
221	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,28 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,36 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,65 (d, J=7,3 Hz, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 3,80 (dd, J=14,1, 3,8 Hz, 1 H), 4,10 (dt, J=4,5, 2,3 Hz, 1 H), 4,31 (c, J=7,4 Hz, 2 H), 4,53 - 4,67 (m, 1 H), 6,07 (c, J=7,3 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J=12,1, 1,8 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,83 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H)

N.º Co.	Resultado de RMN de ¹ H
223	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,13 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 3 H), 1,64 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 3,08 (dd, <i>J</i> =14,1, 3,8 Hz, 1 H), 3,70 - 3,82 (m, 1 H), 3,97 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 3 H), 4,50 (dd, <i>J</i> =13,9, 1,8 Hz, 1 H), 5,97 (c, <i>J</i> =7,0 Hz, 1 H), 7,12 (dd, <i>J</i> =12,1, 1,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 7,24 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,83 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 8,25 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1 H)
224	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,31 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 3 H), 1,64 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 3,79 (dd, <i>J</i> =13,9, 3,7 Hz, 1 H), 3,96 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 3 H), 4,03 - 4,13 (m, 1 H), 4,62 (d, <i>J</i> =15,0 Hz, 1 H), 6,05 (c, <i>J</i> =7,1 Hz, 1 H), 7,12 (dd, <i>J</i> =12,1, 1,8 Hz, 1 H), 7,21 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 7,29 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,82 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H)
243	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0,45 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 3 H), 1,48 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 3 H), 1,69 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,63 (dd, <i>J</i> =13,7, 3,8 Hz, 1 H), 3,88 - 4,00 (m, 1 H), 4,18 (c, <i>J</i> =7,1 Hz, 2 H), 4,82 (dd, <i>J</i> =14,1, 1,6 Hz, 1 H), 6,30 (c, <i>J</i> =6,7 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,18 (dd, <i>J</i> =8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,23 (d, <i>J</i> =10,2 Hz, 2 H), 7,37 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 7,60 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H)
244	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,25 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3 H), 1,56 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 3 H), 1,75 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,09 (dd, <i>J</i> =13,9, 3,7 Hz, 1 H), 3,64 - 3,74 (m, 1 H), 4,26 (qd, <i>J</i> =7,2, 2,9 Hz, 2 H), 4,53 (dd, <i>J</i> =13,9, 1,8 Hz, 1 H), 6,33 (c, <i>J</i> =7,2 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,29 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,35 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,19 (d, <i>J</i> =0,7 Hz, 1 H)
245	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,14 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 3 H), 1,68 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 3 H), δ ppm 2,30 (d, <i>J</i> =0,7 Hz, 3 H), 3,07 (dd, <i>J</i> =13,9, 3,7 Hz, 1 H), 3,72 - 3,83 (m, 1 H), 4,42 - 4,54 (m, 1 H), 6,02 (c, <i>J</i> =7,0 Hz, 1 H), 7,12 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,28 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,40 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,08 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 11,47 (s, 1 H)
276	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0,45 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3 H), 1,71 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3 H), 2,42 - 2,50 (m, 3 H), 3,69 (dd, <i>J</i> =13,9, 3,7 Hz, 1 H), 3,91 - 4,04 (m, 1 H), 4,79 (dd, <i>J</i> =14,1, 1,6 Hz, 1 H), 6,30 (c, <i>J</i> =6,8 Hz, 1 H), 7,17 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,32 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H), 7,35 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H), 7,70 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H)
247	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0,59 - 0,76 (m, 2 H), 0,83 - 1,00 (m, 2 H), 1,19 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3 H), 1,46 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 3 H), 1,92 - 2,08 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 3,54 (dd, <i>J</i> =14,3, 4,0 Hz, 1 H), 3,90 (ddd, <i>J</i> =6,7, 4,3, 2,2 Hz, 1 H), 4,14 (c, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H), 4,30 (d, <i>J</i> =15,0 Hz, 1 H), 4,64 - 4,77 (m, 1 H), 5,50 (d, <i>J</i> =14,6 Hz, 1 H), 6,98 (dd, <i>J</i> =8,4, 1,8 Hz, 1 H), 7,10 - 7,17 (m, 2 H), 7,26 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 2 H), 7,48 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H)
248	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0,45 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 3 H), 0,97 - 1,04 (m, 2 H), 1,08 - 1,16 (m, 2 H), 1,66 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,32 (tt, <i>J</i> =6,9, 3,7 Hz, 1 H), 3,63 (dd, <i>J</i> =13,9, 4,0 Hz, 1 H), 3,84 - 3,97 (m, 1 H), 4,82 (dd, <i>J</i> =13,7, 1,6 Hz, 1 H), 6,25 (c, <i>J</i> =7,0 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,19 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1 H), 7,31 (d, <i>J</i> =9,1 Hz, 1 H), 7,37 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 7,60 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H)
249	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,23 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 3 H), 1,51 (t, <i>J</i> =7,1 Hz, 3 H), 1,72 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,17 (dd, <i>J</i> =13,9, 3,7 Hz, 1 H), 3,65 - 3,76 (m, 1 H), 4,19 (qd, <i>J</i> =7,3, 2,0 Hz, 2 H), 4,56 (dd, <i>J</i> =13,9, 1,8 Hz, 1 H), 6,22 (c, <i>J</i> =7,0 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,16 - 7,22 (m, 2 H), 7,28 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1 H), 7,35 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 7,41 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H)
256	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0,47 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 3 H), 1,66 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,63 (dd, <i>J</i> =13,7, 3,8 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,87 - 3,98 (m, 4 H), 4,81 (dd, <i>J</i> =13,7, 1,6 Hz, 1 H), 6,21 - 6,31 (m, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,37 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H)

SFC-MS

5 Para SFC-MS, se usó un sistema SFC analítico de Berger Instruments (Newark, DE, EE.UU.) que comprende un módulo de control de bomba dual (FCM-1200) para el suministro de CO₂ y modificador, un módulo de control térmico para calentamiento de la columna (TCM2100) con control de la temperatura en el intervalo de 1-150 °C y válvulas de selección de columna (Valco, VICI, Houston, TX, EE.UU.) para 6 columnas diferentes. El detector de serie de fotodiodos (Agilent 1100, Waldbronn, Alemania) está equipado con una celda de flujo de alta presión (hasta 400 bar (40 MPa)) y configurado con un tomamuestras automático CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, EE.UU.).

10 Un espectrómetro de masas ZQ (Waters, Milford, MA, EE.UU.) con una interfaz de Z-electronebulización ortogonal está acoplado con el sistema SFC. El control de instrumento, la recogida de datos y el procesamiento se realizaron con una plataforma integrada que consiste en el software SFC ProNTy y el software Masslynx.

15 N.º Co. 11a-11b: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH₂ al 0,2 %). Primero se mantuvo 30 % de B durante 18,5 min. Después se aplicó un gradiente de 30 % de B a 50 % de B en 2 min y se mantuvo durante 4,1 min. La temperatura de la columna se estableció a 50 °C. En estas condiciones, N.º Co. 11a ("enantiómero A") tuvo un tiempo de retención más corto (R_t) en la columna que N.º Co. 11b ("enantiómero B"). La medición se comparó frente a la mezcla racémica.

20 N.º Co. 14a-14b: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH₂ al

0,2 %). Se mantuvo 20 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se estableció a 30 °C. En estas condiciones, N.º Co. 14a ("Cis A") tuvo un R_t más corto en la columna que N.º Co. 14b ("Cis B"). La medición se comparó frente a la mezcla de los compuestos.

5 N.º Co. 111-112: Se realizó SFC-MS en una columna AD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH₂ al 0,2 %). Se mantuvo 8 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se estableció a 30 °C. En estas condiciones, N.º Co. 111 ("diastereómero A") tuvo un R_t más corto en la columna que N.º Co. 112 ("diastereómero B"). La medición se comparó frente a la mezcla de los compuestos.

10 N.º Co. 129-130: Se realizó SFC-MS en una columna AD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: EtOH que contenía iPrNH₂ al 0,2 %). Se mantuvo 25 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se estableció a 30 °C. En estas condiciones, N.º Co. 130 ("diastereómero A") tuvo un R_t más corto en la columna que N.º Co. 129 ("diastereómero B"). La medición se comparó frente a la mezcla de los compuestos.

15 N.º Co. 183-184: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: EtOH que contenía iPrNH₂ al 0,2 %). Se mantuvo 35 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se estableció a 30 °C. En estas condiciones, N.º Co. 183 ("enantiómero A") tuvo un R_t más corto en la columna que N.º Co. 184 ("enantiómero B"). La medición se comparó frente a la mezcla racémica.

20 N.º Co. 185-186: Se usaron las mismas condiciones SFC-MS que para N.º Co. 183-184. En estas condiciones, N.º Co. 185 ("enantiómero A") tuvo un R_t más corto en la columna que N.º Co. 186 ("enantiómero B"). La medición se comparó frente a la mezcla racémica.

25 N.º Co. 206-207: Se realizó SFC-MS en una columna OJ-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH₂ al 0,2 %). Primero se mantuvo 25 % de B durante 18 min. Después se aplicó un gradiente de 25 % de B a 50 % de B en 2,5 min, y se mantuvo 50 % de B durante 4,1 min. La temperatura de la columna se estableció a 30 °C. En estas condiciones, N.º Co. 207 ("enantiómero A") tuvo un tiempo de retención más corto (R_t) en la columna que N.º Co. 206 ("enantiómero B"). La medición se comparó frente a la mezcla racémica.

30 N.º Co. 208-209: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH₂ al 0,2 %). Se mantuvo 35 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se estableció a 30 °C. En estas condiciones, N.º Co. 209 ("enantiómero A") tuvo un tiempo de retención más corto (R_t) en la columna que N.º Co. 208 ("enantiómero B"). La medición se comparó frente a la mezcla racémica.

35 N.º Co. 212-213: Se realizó SFC-MS en una columna AD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH₂ al 0,2 %). Se mantuvo 30 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se estableció a 40 °C. En estas condiciones, N.º Co. 212 ("enantiómero A") tuvo un tiempo de retención más corto (R_t) en la columna que N.º Co. 213 ("enantiómero B"). La medición se comparó frente a la mezcla racémica.

40 N.º Co. 236-237: Se realizó SFC-MS en una columna OJ-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 5 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH₂ al 0,2 %). Se mantuvo 25 % de B durante 7 min. La temperatura de la columna se estableció a 40 °C. En estas condiciones, N.º Co. 236 tuvo un R_t más corto en la columna que N.º Co. 237. La medición se comparó frente a la mezcla de los compuestos.

45 N.º Co. 265-266: Se realizó SFC-MS en una columna AD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 5 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: EtOH (que contenía iPrNH₂ al 0,2 %)). Se mantuvo 35 % de B durante 4 min, se aumentó hasta 50 % de B en 1 min y se mantuvo durante 2 min a 50 % de B. La temperatura de la columna se estableció a 40 °C. En estas condiciones, N.º Co. 265 ("enantiómero A") tuvo un R_t más corto en la columna que N.º Co. 266 ("enantiómero B"). La medición se comparó frente a la mezcla.

50 N.º Co. 267-268: Se realizó SFC-MS en una columna AD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 5 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: EtOH (que contenía iPrNH₂ al 0,2 %)). Se mantuvo 40 % de B durante 4 min, se aumentó hasta 50 % de B en 1 min y se mantuvo durante 2 min a 50 % de B. La temperatura de la columna se estableció a 40 °C. En estas condiciones, N.º Co. 267 ("enantiómero A") tuvo un R_t más corto en la columna que N.º Co. 268 ("enantiómero B"). La medición se comparó frente a la mezcla.

55 N.º Co. 271-272: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un

caudal de 5 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: EtOH (que contenía iPrNH₂ al 0,2 %). Se mantuvo 35 % de B durante 4 min, se aumentó hasta 50 % de B en 1 min y se mantuvo durante 2 min a 50 % de B. La temperatura de la columna se estableció a 40 °C. En estas condiciones, N.º Co. 271 ("enantiómero A") tuvo un R_t más corto en la columna que N.º Co. 272 ("enantiómero B"). La medición se comparó frente a la mezcla.

N.º Co. 273-274: Se realizó SFC-MS en una columna AD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 5 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: EtOH (que contenía iPrNH₂ al 0,2 %). Se mantuvo 35 % de B durante 4 min, se aumentó hasta 50 % de B en 1 min y se mantuvo durante 2 min a 50 % de B. La temperatura de la columna se estableció a 40 °C. En estas condiciones, N.º Co. 273 ("enantiómero A") tuvo un R_t más corto en la columna que N.º Co. 274 ("enantiómero B"). La medición se comparó frente a la mezcla.

N.º Co. 295-296: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 5 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: EtOH (que contenía iPrNH₂ al 0,2 %). Se mantuvo 40 % de B durante 4 min, se aumentó hasta 50 % de B en 1 min y se mantuvo durante 2 min a 50 % de B. La temperatura de la columna se estableció a 40 °C. En estas condiciones, N.º Co. 295 ("enantiómero A") tuvo un R_t más corto en la columna que N.º Co. 296 ("enantiómero B"). La medición se comparó frente a la mezcla.

Farmacología

A) Exploración de los compuestos de la invención para actividad moduladora de γ -secretasa

Se realizó la exploración usando células de neuroblastoma humano SKNBE2 que portaban el tipo silvestre hAPP 695, cultivadas en medio de Eagle modificado por Dulbecco/mezcla nutriente F-12 (DMEM/NUT-mix F-12) (HAM) proporcionado por Invitrogen (n.º cat. 10371-029) que contenía suero al 5 %/Fe suplementado con aminoácidos no esenciales al 1 %, 1-glutamina 2 mM, Hepes 15 mM, penicilina 50 U/ml (unidades/ml) en estreptomina 50 µg/ml. Las células se cultivaron hasta casi confluencia.

La exploración se realizó usando una modificación del ensayo descrito en Citron et al (1997) Nature Medicine 3: 67. En resumen, las células se sembraron en una placa de 384 pocillos a 10⁴ células/pocillo en Ultraculture (Lonza, BE12-725F) suplementado con glutamina al 1 % (Invitrogen, 25030-024), aminoácido no esencial al 1 % (NEAA), penicilina 50 U/ml en estreptomina 50 µg/ml en presencia de compuesto de ensayo a diferentes concentraciones de ensayo. La mezcla de célula/compuesto se incubó durante una noche a 37 °C, CO₂ al 5 %. El siguiente día se ensayaron los medios por dos inmunoensayos de tipo sándwich, para A β 42 y A β total.

Se cuantificaron las concentraciones de A β total y A β 42 en el sobrenadante celular usando la tecnología AphaLisa (Perkin Elmer). AphaLisa es un ensayo de tipo sándwich que usa un anticuerpo biotinilado unido a perlas donantes recubiertas con estreptavidina y anticuerpo conjugado a perlasceptoras. En presencia de antígeno, las perlas quedan en cercana proximidad. La excitación de las perlas donantes provoca la liberación de moléculas de oxígeno singlete que activan una cascada de transferencia de energía en las perlasceptoras, provocando emisión de luz. Para cuantificar la cantidad de A β 42 en el sobrenadante celular, se acopló anticuerpo monoclonal específico para el extremo C-terminal de A β 42 (JRF/cA β 42/26) a las perlas receptoras y se usó anticuerpo biotinilado específico para el extremo N-terminal de A β (JRF/A β N/25) para que reaccionara con las perlas donantes. Para cuantificar la cantidad de A β total en el sobrenadante celular, se acopló anticuerpo monoclonal específico para el extremo N-terminal de A β (JRF/A β N/25) a las perlas receptoras y se usó anticuerpo biotinilado específico para la región central de A β (4G8 biotinilado) para que reaccionara con las perlas donantes.

Para obtener los valores presentados en la Tabla 3, los datos se calculan como el porcentaje de la cantidad máxima de amiloide Beta 42 medido en ausencia del compuesto de ensayo. Las curvas sigmoideas de respuesta a dosis se analizaron usando análisis de regresión no lineal con el porcentaje del control representado frente al log de la concentración del compuesto. Se usó una ecuación de 4 parámetros para determinar la CI₅₀.

Tabla 3: ("n.d." significa no determinado)

N.º Co.	CI50 A β 42 (µM)	CI50 A β total (µM)	N.º Co.	CI50 A β 42 (µM)	CI50 A β total (µM)	N.º Co.	CI50 A β 42 (µM)	CI50 A β total (µM)
112	0,07	>10	102	>10	>10	89	>10	>10
104	>10	>10	17	>10	>10	119	>10	>10
57	>10	>10	16	>10	>10	86	0,03	>10

ES 2 585 009 T3

N.º Co.	CI50 Aβ42 (µM)	CI50 Aβtotal (µM)
41	>10	>10
110	0,04	>10
50	0,04	>10
111	0,07	>10
85	0,06	>10
78	0,07	>10
6	0,07	>10
4	0,08	>10
4a	0,07	>10
90	0,07	>10
116	0,08	>10
5	0,08	>10
80	0,10	>10
3	0,10	>10
82	0,11	>10
1	0,11	>10
92	0,13	>10
62	0,13	>10
115	0,14	>10
7	0,14	>10
46	0,14	>10
10a	0,14	>10
23	0,14	>10
99	0,17	>10
2	0,17	>10
59	0,18	>10
118	0,19	>10
77	0,19	>10
76	0,19	>10
72	0,19	>10
123	0,19	>10
63	0,19	>10
68	0,19	>10

N.º Co.	CI50 Aβ42 (µM)	CI50 Aβtotal (µM)
122	>10	>10
81	0,22	>10
10	0,22	>10
84	0,23	>10
47	0,26	>10
29	0,27	>10
71	0,28	>10
79	0,28	>10
28	0,28	>10
38	0,33	3,63
65	0,37	>10
9b	0,38	>10
121	0,38	>10
74	0,38	>10
113	0,40	>10
97	0,44	>10
61	0,48	>10
94	0,49	>10
34	0,49	>10
51	0,5	>10
36	0,51	>10
40	0,51	>10
45	0,54	>10
67	0,56	>10
70	0,58	>10
48	0,58	>10
27	0,59	>10
43	0,62	>10
44	0,63	>10
14b	0,65	>10
60	0,66	>10
11a	0,66	>10
9	0,68	>10

N.º Co.	CI50 Aβ42 (µM)	CI50 Aβtotal (µM)
117	0,04	>10
106	0,72	>10
101	0,74	>10
42	0,74	>10
100	0,76	>10
96	0,76	>10
58	0,83	>10
91	0,91	>6,03
8	0,93	>10
39	0,95	>10
52	0,98	>10
75	0,98	>10
69	1,02	>10
35	1,02	>10
24	1,10	>10
37	1,15	>10
54	1,26	>10
83	1,35	>10
20	1,55	>10
31	1,62	>10
33	1,66	>10
26	1,66	>10
25	1,70	>10
18	1,70	>10
56	1,70	>10
14a	1,78	>10
88	1,86	>10
114	1,91	>10
21	1,95	>10
30	2,04	>10
109	2,09	>10
15	2,29	>10
107	2,45	>10

ES 2 585 009 T3

N.º Co.	CI50 Aβ42 (µM)	CI50 Aβtotal (µM)
53	0,21	>10
73	2,57	>10
22	2,57	>10
105	2,82	>10
98	2,88	>10
49	3,39	>10
55	3,80	>10
66	3,89	>10
9a	4,47	>10
108	4,79	>10
120	6,17	>10
10b	6,61	>10
93	6,76	>10
19	6,76	>10
95	7,59	>10
87	7,76	>10
11b	7,76	>10
32	9,55	9,77
14	n.d.	n.d.
13	n.d.	n.d.
12	n.d.	n.d.
124	2,34	>10
125	0,05	>10
126	0,11	>10
127	0,18	>10
128	0,09	>10
129	0,11	>10
130	0,16	>10
131	0,20	>10
132	2,14	>10
133	1,51	>10
134	0,10	>10
135	0,02	>10

N.º Co.	CI50 Aβ42 (µM)	CI50 Aβtotal (µM)
64	0,69	>10
137	0,03	>10
138	0,04	>10
139	0,95	>10
140	0,06	>10
141	0,11	>10
142	0,21	>10
143	0,06	>10
144	0,13	>10
145	0,11	>10
146	0,15	>10
147	0,33	>10
148	0,14	>10
149	0,30	>10
150	n.d.	n.d.
151	0,03	>10
152	0,07	>10
153	0,06	>10
154	0,05	>10
155	0,51	>10
156	0,03	>10
157	2,04	8,71
158	0,46	>10
159	0,28	>10
160	0,19	>10
161	0,79	>10
163	0,17	>10
164	0,03	>10
165	0,02	>10
166	0,05	>10
167	1,20	>10
168	1,41	>10
169	0,13	>10

N.º Co.	CI50 Aβ42 (µM)	CI50 Aβtotal (µM)
103	2,45	>10
171	0,04	>10
172	0,25	>10
175	0,14	>10
176	1,55	>10
177	0,04	>10
178	n.d.	n.d.
179	0,07	>10
180	0,01	6,61
181	0,01	4,57
182	0,01	2,51
183	0,03	6,76
184	0,65	9,12
185	0,02	5,89
186	0,78	>10
187	0,19	6,92
188	0,01	4,57
189	0,22	10
190	0,01	3,31
191	0,20	>10
192	0,01	1,82
193	0,20	>10
194	0,01	1,55
195	0,03	6,46
196	0,02	7,41
197	0,06	>10
198	n.d.	n.d.
199	0,02	9,78
200	0,02	>10
201	n.d.	n.d.
202	n.d.	n.d.
203	n.d.	n.d.
204	0,12	>10

N.º Co.	CI50 Aβ42 (µM)	CI50 Aβtotal (µM)
136	0,04	>10
206	>10	>10
207	0,93	>10
208	3,89	>10
209	0,38	>10
210	0,26	>10
211	0,09	>10
212	n.d.	n.d.
213	n.d.	n.d.
214	0,24	6,46
215	0,01	1,44
216	0,12	6,46
217	0,003	0,48
218	0,14	3,80
219	0,02	3,09
220	0,17	6,03
221	0,005	0,79
222	0,06	>10
223	0,22	6,61
224	0,01	1,86
225	0,02	>10
226	0,01	4,79
227	0,01	2,19

N.º Co.	CI50 Aβ42 (µM)	CI50 Aβtotal (µM)
170	0,17	>10
228	0,05	>10
229	0,13	>10
230	0,21	>10
231	0,26	>10
232	0,21	>10
233	0,26	>10
234	n.d.	n.d.
235	0,01	6
236	n.d.	n.d.
237	n.d.	n.d.
238	0,009	4
239	n.d.	n.d.
240	n.d.	n.d.
241	0,006	4
162	0,10	>10
173	1,26	>10
174	0,01	5
242	0,26	>10
243	0,01	2
244	0,37	>10
245	0,93	7
246	0,02	7

N.º Co.	CI50 Aβ42 (µM)	CI50 Aβtotal (µM)
205	0,24	>10
247	0,01	6
248	0,008	1
249	0,49	8
250	0,05	>10
251	0,02	6
252	0,01	5
253	0,009	5
254	0,02	6
255	0,01	3
256	0,04	4
257	0,04	>10
258	0,02	9
259	0,02	6
260	0,03	10
261	0,06	>10
262	0,02	>10
263	n.d.	n.d.

B) Demostración de eficacia *in vivo*

B-1) Aβ42

5 Pueden usarse agentes que disminuyen Aβ42 de la invención para tratar la AD en mamíferos tales como seres humanos o, como alternativa, demostrar la eficacia en modelos animales tales como, aunque sin limitación, ratones, ratas, o cobayas. El mamífero puede no estar diagnosticado con AD, o puede no tener una predisposición genética por AD, pero puede ser transgénico de modo que sobre-produzca y finalmente deposite Aβ de un modo similar al observado en seres humanos afectados con AD.

10 Los agentes que disminuyen Aβ42 pueden administrarse en cualquier forma convencional usando cualquier método convencional. Por ejemplo, aunque sin limitación, los agentes que disminuyen Aβ42 pueden estar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas que pueden tomarse por vía oral o por inyección. Los agentes que disminuyen Aβ42 pueden administrarse a cualquier dosis que sea suficiente para reducir significativamente los niveles de Aβ42 en la sangre, el plasma sanguíneo, el suero, el fluido cefalorraquídeo (CSF), o el cerebro.

15 Para determinar si la administración aguda de un agente que disminuye Aβ42 reduciría los niveles de Aβ42 *in vivo*,

se usaron roedores no transgénicos, por ejemplo, ratones o ratas. Se examinaron animales tratados con el agente que disminuye A β 42 y se compararon con los no tratados o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles cerebrales de A β 42 soluble y A β total por técnicas convencionales, por ejemplo, usando ELISA. Los periodos de tratamiento variaron de horas (h) a días y se ajustaron en base a los resultados de la disminución de A β 42 una vez pudo establecerse el curso de tiempo de aparición del efecto.

Se muestra un protocolo típico para medir la disminución de A β 42 *in vivo* pero es solamente una de las muchas variaciones que podrían usarse para optimizar los niveles de A β detectable. Por ejemplo, los compuestos que disminuyen A β 42 se formularon en un 20 % de Captisol® (un éter sulfobutílico de β -ciclodextrina) en agua o un 20 % de hidroxipropil β ciclodextrina. Los agentes que disminuyen A β 42 se administraron como una única dosis oral o por cualquier vía aceptable de administración a animales en ayunas durante una noche. Después de 4 h, se sacrificaron los animales y se analizaron los niveles de A β 42.

Se recogió sangre por decapitación y exanguinaciones en tubos de recogida tratados con EDTA. La sangre se centrifugó a 1900 g durante 10 minutos (min) a 4 °C y se recuperó el plasma y se congeló rápidamente para su posterior análisis. Se retiró el cerebro del cráneo y el metencéfalo. Se retiró el cerebelo y se separaron el hemisferio izquierdo y derecho. El hemisferio izquierdo se almacenó a -18 °C para análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de ensayo. El hemisferio derecho se aclaró con tampón de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente en hielo seco y se almacenó a -80 °C hasta su homogeneización para ensayos bioquímicos.

Se resuspendieron cerebros de ratón de animales no transgénicos en 8 volúmenes de DEA (dietilamina) al 0,4 %/NaCl 50 mM que contenía inhibidores de proteasa (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo, para 0,158 g de cerebro, se añaden 1,264 ml de DEA al 0,4 %. Todas las muestras se homogeneizaron en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) usando matriz de lisis D (MPBio n.º 6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Los homogenados se centrifugaron a 221,300 x g durante 50 min. Los sobrenadantes resultantes de alta velocidad entonces se transfirieron a tubos eppendorf nuevos. Se neutralizaron nueve partes de sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0,5 M pH 6,8 y se usaron para cuantificar A β total y A β 42.

Para cuantificar la cantidad de A β total y A β 42 en la fracción soluble de los homogenados de cerebro, se usaron ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas. En resumen, se prepararon los patrones (una dilución de A β 1-40 y A β 1-42 sintéticos, Bachem) en tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, con concentraciones finales que variaban de 10000 a 0,3 pg/ml. Las muestras y los patrones se co-incubaron con anticuerpo N-terminal marcado con HRPO para la detección de A β 42 y con el anticuerpo de dominio central biotinilado 4G8 para la detección de A β total. Después se añadieron 50 μ l de mezclas de conjugado/muestra o conjugado/patrones a la placa recubierta con anticuerpo (los anticuerpos de captura reconocen selectivamente el extremo C-terminal de A β 42, anticuerpo JRF/cA β 42/26, para la detección de A β 42 y el extremo N-terminal de A β , anticuerpo JRF/rA β /2, para la detección de A β total). La placa se dejó incubar durante una noche a 4 °C para permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Después de estas etapas de incubación y lavado posterior se finalizó el ELISA para la cuantificación de A β 42 mediante la adición de sustrato fluorogénico de peroxidasa Quanta Blu de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, Il). Se realizó una lectura después de 10 a 15 min (excitación 320 nm/emisión 420 nm).

Para la detección de A β total, se añadió un conjugado de estreptavidina-peroxidasa, seguido 60 min después por una etapa adicional de lavado y la adición de sustrato fluorogénico de peroxidasa Quanta Blu de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, Il). Se realizó una lectura después de 10 a 15 min (excitación 320 nm/emisión 420 nm).

En este modelo una disminución de A β 42 en comparación con animales no tratados sería ventajosa, en particular una disminución de A β 42 con al menos un 10 %, más en particular una disminución de A β 42 con al menos un 20 %.

B-2) A β 38

Pueden usarse agentes que aumentan A β 38 de la invención para tratar la AD en mamíferos tales como seres humanos o como alternativa para demostrar eficacia en modelos animales tales como, aunque sin limitación, ratones, ratas, o cobayas. El mamífero puede no estar diagnosticado con AD, o puede no tener una predisposición genética por AD, pero puede ser transgénico de modo que sobre-produzca y finalmente deposite A β de un modo similar al observado en seres humanos afectados con AD.

Los agentes que aumentan A β 38 pueden administrarse en cualquier forma convencional usando cualquier método convencional. Por ejemplo, aunque sin limitación, los agentes que aumentan A β 38 pueden estar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se pueden tomar por vía oral o por inyección. Los agentes que aumentan A β 38 pueden administrar a cualquier dosis que sea suficiente para aumentar significativamente los niveles de A β 38 en la sangre, plasma, suero, fluido cefalorraquídeo (CSF), o cerebro.

Para determinar si la administración aguda de un agente que aumenta A β 38 aumentaría los niveles de A β 38 *in vivo*,

se usaron roedores no transgénicos, por ejemplo, ratones o ratas. Se examinaron animales tratados con los agentes que aumentan A β 38 y se compararon con aquellos no tratados o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles cerebrales de A β 38 soluble y A β total por técnicas convencionales, por ejemplo, usando ELISA. Los periodos de tratamiento variaron de horas (h) a días y se ajustaron en base a los resultados del aumento de A β 38 una vez pudo establecerse un curso de tiempo de aparición del efecto.

Se muestra un protocolo típico para medir el aumento de A β 38 *in vivo* pero es solamente una de las muchas variaciones que podrían usarse para optimizar los niveles de A β detectable. Por ejemplo, los agentes que aumentan A β 38 se formularon en un 20 % de Captisol® (un éter sulfobutílico de β -ciclodextrina) en agua o un 20 % de hidroxipropil β ciclodextrina. Los agentes que aumentan A β 38 se administraron como una única dosis oral o por cualquier vía aceptable de administración a animales en ayunas durante una noche. Después de 4 h, se sacrificaron los animales y se analizaron los niveles de A β 38.

Se recogió sangre por decapitación y exanguinaciones en tubos de recogida tratados con EDTA. La sangre se centrifugó a 1900 g durante 10 minutos (min) a 4 °C y se recuperó el plasma y se congeló rápidamente para su posterior análisis. Se retiró el cerebro del cráneo y el metencéfalo. Se retiró el cerebelo y se separaron el hemisferio izquierdo y derecho. El hemisferio izquierdo se almacenó a -18 °C para análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de ensayo. El hemisferio derecho se aclaró con tampón de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente en hielo seco y se almacenó a -80 °C hasta su homogeneización para ensayos bioquímicos.

Se resuspendieron cerebros de ratón de animales no transgénicos en 8 volúmenes de DEA (dietilamina) al 0,4 %/NaCl 50 mM que contenía inhibidores de proteasa (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo, para 0,158 g de cerebro, se añaden 1,264 ml de DEA al 0,4 %. Todas las muestras se homogeneizaron en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) usando matriz de lisis D (MPBio n.º 6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Los homogenados se centrifugaron a 221,300 x g durante 50 min. Los sobrenadantes resultantes de alta velocidad entonces se transfirieron a tubos eppendorf nuevos. Se neutralizaron nueve partes de sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0,5 M pH 6,8 y se usaron para cuantificar A β total y A β 38.

Para cuantificar la cantidad de A β total y A β 38 en la fracción soluble de los homogenados de cerebro, se usaron ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas. En resumen, se prepararon los patrones (una dilución de A β 1-40 y A β 1-38 sintéticos, ANASPEC) en tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, con concentraciones finales que variaban de 10000 a 0,3 pg/ml. Las muestras y los patrones se co-incubaron con anticuerpo N-terminal marcado con HRPO para la detección de A β 38 y con el anticuerpo de dominio central biotinilado 4G8 para la detección de A β total. Después se añadieron 50 μ l de mezclas de conjugado/muestra o conjugado/patrones a la placa recubierta con anticuerpo (los anticuerpos de captura reconocen selectivamente el extremo C-terminal de A β 38, anticuerpo J&JPRD/A β 38/5, para la detección de A β 38 y el extremo N-terminal de A β , anticuerpo JRF/rA β /2, para la detección de A β total). La placa se dejó incubar durante una noche a 4 °C para permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Después de estas etapas de incubación y lavado posterior se finalizó el ELISA para la cuantificación de A β 38 mediante la adición de sustrato fluorogénico de peroxidasa Quanta Blu de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, Il). Se realizó una lectura después de 10 a 15 min (excitación 320 nm/emisión 420 nm).

Para la detección de A β total, se añadió un conjugado de estreptavidina-peroxidasa, seguido 60 min después por una etapa adicional de lavado y la adición de sustrato fluorogénico de peroxidasa Quanta Blu de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, Il). Se realizó una lectura después de 10 a 15 min (excitación 320 nm/emisión 420 nm).

En este modelo un aumento de A β 38 en comparación con animales no tratados sería ventajoso, en particular un aumento de A β 38 con al menos un 10 %, más en particular un aumento de A β 38 con al menos un 20 %.

B-3) Resultados

Los resultados se muestran en la **Tabla 4** (dosis de 30 mg/kg de dosificación oral) (el valor para animales no tratados como control (Ctrl) se estableció a 100):

N.º Co.	A β 38 (% frente a Ctrl) media	A β 42 (% frente a Ctrl) media	A β total (% frente a Ctrl) media
6	129	85	102
7	80	73	94
10a	85	87	118
63	133	82	124
59	126	82	126
65	132	104	114
3	137	55	98
99	92	111	113
22	105	106	92

N.º Co.	Aβ38 (% frente a Ctrl) media	Aβ42 (% frente a Ctrl) media	Aβtotal (% frente a Ctrl) media
2	129	82	100
37	83	76	98
5	110	78	87
23	132	122	122
1	103	61	89
62	160	68	98
46	62	60	87
92	115	94	96
78	106	92	98
50	110	88	91
80	118	119	119
82	120	78	125

B-1b) Aβ42

- 5 Pueden usarse agentes que disminuyen Aβ42 de la invención para tratar la AD en mamíferos tales como seres humanos o, como alternativa, demostrar la eficacia en modelos animales tales como, aunque sin limitación, ratones, ratas, o cobayas. El mamífero puede no estar diagnosticado con AD, o puede no tener una predisposición genética por AD, pero puede ser transgénico de modo que sobre-produzca y finalmente deposite Aβ de un modo similar al observado en seres humanos afectados con AD.
- 10 Los agentes que disminuyen Aβ42 pueden administrarse en cualquier forma convencional usando cualquier método convencional. Por ejemplo, aunque sin limitación, los agentes que disminuyen Aβ42 pueden estar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se toman por vía oral o por inyección. Los agentes que disminuyen Aβ42 pueden administrarse a cualquier dosis que sea suficiente para reducir significativamente los niveles de Aβ42 en la sangre, el plasma sanguíneo, el suero, el fluido cefalorraquídeo (CSF), o el cerebro.
- 15 Para determinar si la administración aguda de un agente que disminuye Aβ42 reduciría los niveles de Aβ42 *in vivo*, se usaron roedores no transgénicos, por ejemplo, ratones o ratas. Se examinaron animales tratados con el agente que disminuye Aβ42 y se compararon con los no tratados o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles cerebrales de Aβ42 soluble, Aβ40, Aβ38 y Aβ37 por tecnología de electroquimioluminiscencia de Meso Scale Discovery (MSD). Los periodos de tratamiento variaron de horas (h) a días y se ajustaron en base a los resultados de la disminución de Aβ42 una vez pudo establecerse el curso de tiempo de aparición del efecto.
- 20 Se muestra un protocolo típico para medir la disminución de Aβ42 *in vivo* pero es solamente una de las muchas variaciones que podrían usarse para optimizar los niveles de Aβ detectable. Por ejemplo, los compuestos que disminuyen Aβ42 se formularon en un 20 % de Captisol® (un éter sulfobutílico de β-ciclodextrina) en agua o un 20 % de hidroxipropil β ciclodextrina. Los agentes que disminuyen Aβ42 se administraron como una única dosis oral o por cualquier vía aceptable de administración a animales en ayunas durante una noche. Después de 4 h, se sacrificaron los animales y se analizaron los niveles de Aβ42.
- 25 Se recogió sangre por decapitación y exanguinaciones en tubos de recogida tratados con EDTA. La sangre se centrifugó a 1900 g durante 10 minutos (min) a 4 °C y se recuperó el plasma y se congeló rápidamente para su posterior análisis. Se retiró el cerebro del cráneo y el metencéfalo. Se retiró el cerebelo y se separaron el hemisferio izquierdo y derecho. El hemisferio izquierdo se almacenó a -18 °C para análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de ensayo. El hemisferio derecho se aclaró con tampón de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente en hielo seco y se almacenó a -80 °C hasta su homogeneización para ensayos bioquímicos.
- 30 Se resuspendieron cerebros de ratón de animales no transgénicos en 8 volúmenes de DEA (dietilamina) al 0,4 %/NaCl 50 mM que contenía inhibidores de proteasa (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo, para 0,158 g de cerebro, se añaden 1,264 ml de DEA al 0,4 %. Todas las muestras se homogeneizaron en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) usando matriz de lisis D (MPBio n.º 6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Los homogenados se centrifugaron a 20800 x g durante 5 min y se recogieron los sobrenadantes. Los sobrenadantes se centrifugaron a 221,300 x g durante 50 min. Los sobrenadantes resultantes de alta velocidad entonces se transfirieron a tubos eppendorf nuevos. Se neutralizaron nueve partes de sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0,5 M pH 6,8 y se usaron para cuantificar Aβ.
- 35 Se neutralizaron nueve partes de sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0,5 M pH 6,8 y se usaron para cuantificar Aβ.
- 40 Para cuantificar la cantidad de Aβ42, Aβ40, Aβ38, y Aβ37 en la fracción soluble de los homogenados de cerebro, se realizó detección específica simultánea de Aβ42, Aβ40, Aβ38, y Aβ37 usando tecnología de detección combinada por electroquimioluminiscencia de MSD. En este ensayo se recubrieron anticuerpos monoclonales purificados específicos para Abeta37 (JRD/Aβ37/3), Abeta38 (J&JPRD/Aβ38/5), Abeta40 (JRF/cAβ40/28), y Abeta42 (JRF/cAβ42/26) sobre placas MSD de combinación 4. En resumen, se prepararon los patrones (una dilución de Aβ42, Aβ40, Aβ38, y Aβ37 sintéticos) en tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, con concentraciones final que
- 45
- 50

variaban de 10000 a 0,3 pg/m. Las muestras y los patrones se co-incubaron con anticuerpo JRF/rA β /2 marcado con sulfo-tag contra el extremo N-terminal de A β como anticuerpo detector. Después se añadieron 50 μ l de mezclas de conjugado/muestra o conjugado/patrones a la placa recubierta con anticuerpo. La placa se dejó incubar durante una noche a 4 °C para permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Después de estas etapas de incubación y lavado posterior se finalizó el ensayo añadiendo tampón de lectura de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD).

La SULFO-TAG emite luz tras estimulación electroquímica iniciada en el electrodo. Se usó el instrumento MSD Sector SI6000 para la lectura de señales.

En este modelo una disminución de A β 42 en comparación con animales no tratados sería ventajosa, en particular una disminución de A β 42 con al menos un 10 %, más en particular una disminución de A β 42 con al menos un 20 %.

B-2b) A β 38

Pueden usarse agentes que aumentan A β 38 de la invención para tratar la AD en mamíferos tales como seres humanos o como alternativa para demostrar eficacia en modelos animales tales como, aunque sin limitación, ratones, ratas, o cobayas. El mamífero puede no estar diagnosticado con AD, o puede no tener una predisposición genética por AD, pero puede ser transgénico de modo que sobre-produzca y finalmente deposite A β de un modo similar al observado en seres humanos afectados con AD.

Los agentes que aumentan A β 38 pueden administrarse en cualquier forma convencional usando cualquier método convencional. Por ejemplo, aunque sin limitación, los agentes que aumentan A β 38 pueden estar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se toman por vía oral o por inyección. Los agentes que aumentan A β 38 pueden administrar a cualquier dosis que sea suficiente para aumentar significativamente los niveles de A β 38 en la sangre, plasma, suero, fluido cefalorraquídeo (CSF), o cerebro.

Para determinar si la administración aguda de un agente que aumenta A β 38 aumentaría los niveles de A β 38 *in vivo*, se usaron roedores no transgénicos, por ejemplo, ratones o ratas. Se examinaron animales tratados con los agentes que aumentan A β 38 y se compararon con aquellos no tratados o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles cerebrales de soluble A β 42, A β 40, A β 38 y A β 37 por tecnología de electroquimioluminiscencia de MSD. Los periodos de tratamiento variaron de horas (h) a días y se ajustaron en base a los resultados del aumento de A β 38 una vez pudo establecerse un curso de tiempo de aparición del efecto.

Se muestra un protocolo típico para medir el aumento de A β 38 *in vivo* pero es solamente una de las muchas variaciones que podrían usarse para optimizar los niveles de A β detectable. Por ejemplo, los agentes que aumentan A β 38 se formularon en un 20 % de Captisol® (un éter sulfobutílico de β -ciclodextrina) en agua o un 20 % de hidroxipropil β ciclodextrina. Los agentes que aumentan A β 38 se administraron como una única dosis oral o por cualquier vía aceptable de administración a animales en ayunas durante una noche. Después de 4 h, se sacrificaron los animales y se analizaron los niveles de A β 38.

Se recogió sangre por decapitación y exanguinaciones en tubos de recogida tratados con EDTA. La sangre se centrifugó a 1900 g durante 10 minutos (min) a 4 °C y se recuperó el plasma y se congeló rápidamente para su posterior análisis. Se retiró el cerebro del cráneo y el metencéfalo. Se retiró el cerebelo y se separaron el hemisferio izquierdo y derecho. El hemisferio izquierdo se almacenó a -18 °C para análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de ensayo. El hemisferio derecho se aclaró con tampón de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente en hielo seco y se almacenó a -80 °C hasta su homogeneización para ensayos bioquímicos.

Se resuspendieron cerebros de ratón de animales no transgénicos en 8 volúmenes de DEA (dietilamina) al 0,4 %/NaCl 50 mM que contenía inhibidores de proteasa (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo, para 0,158 g de cerebro, se añaden 1,264 ml de DEA al 0,4 %. Todas las muestras se homogeneizaron en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) usando matriz de lisis D (MPBio n.º 6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Los homogenados se centrifugaron a 20800 x g durante 5 min y se recogieron los sobrenadantes. Los sobrenadantes se centrifugaron a 221,300 x g durante 50 min. Los sobrenadantes resultantes de alta velocidad entonces se transfirieron a tubos eppendorf nuevos. Se neutralizaron nueve partes de sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0,5 M pH 6,8 y se usaron para cuantificar A β .

Para cuantificar la cantidad de A β 42, A β 40, A β 38, y A β 37 en la fracción soluble de los homogenados de cerebro, se realizó detección específica simultánea de A β 42, A β 40, A β 38, y A β 37 usando tecnología de detección combinada por electroquimioluminiscencia de MSD. En este ensayo se recubrieron anticuerpos monoclonales purificados específicos para Abeta37 (JRD/A β 37/3), Abeta38 (J&JPRD/A β 38/5), Abeta40 (JRF/cA β 40/28), y Abeta42 (JRF/cA β 42/26) sobre placas MSD de combinación 4. En resumen, se prepararon los patrones (una dilución de A β 42, A β 40, A β 38, y A β 37 sintéticos) en tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, con concentraciones final que variaban de 10000 a 0,3 pg/m. Las muestras y los patrones se co-incubaron con anticuerpo JRF/rA β /2 marcado con sulfo-tag contra el extremo N-terminal de A β como anticuerpo detector. Después se añadieron 50 μ l de mezclas de

conjugado/muestra o conjugado/patrones a la placa recubierta con anticuerpo. La placa se dejó incubar durante una noche a 4 °C para permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Después de estas etapas de incubación y lavado posterior se finalizó el ensayo añadiendo tampón de lectura de acuerdo con las instrucciones del fabricante (MesoScale Discovery, Gaithersburg, MD).

5 La SULFO-TAG emite luz tras estimulación electroquímica iniciada en el electrodo. Se usó el instrumento MSD Sector SI6000 para la lectura de señales.

10 En este modelo un aumento de A β 38 en comparación con animales no tratados sería ventajoso, en particular un aumento de A β 38 con al menos un 10 %, más en particular un aumento de A β 38 con al menos un 20 %.

B-3b) Resultados

15 Los resultados se muestran en la **Tabla 5** (dosis de 30 mg/kg de dosificación oral) (el valor para animales no tratados como control (Ctrl) se estableció a 100):

N.º Co.	A β 40 (% frente a Ctrl) media	A β 42 (% frente a Ctrl) media	A β 38 (% frente a Ctrl) media
3	85	51	133
92	100	87	124
6	108	73	118
78	114	89	100
50	112	99	160
80*	164	148	133
82	125	103	118
110	103	88	102
111	52	35	136
112	82	55	153
116	105	75	182
117	84	66	154
118	115	92	140
166	107	64	127
164	97	80	185
158	98	97	120
153	128	100	108
151	57	41	153
145	92	71	102
143	129	123	122
141	122	85	145
140	71	42	96
134	115	97	138
133	77	87	84
132	121	104	84
130	114	67	182
128	116	60	162
189	118	116	116
192	44	39	147
194	43	39	197
183	133	97	141
185	89	68	170
195	135	105	123
203	137	67	133
219	95	76	119

* Para el compuesto 80 el ensayo no estaba totalmente validado.

Ejemplos de composición

20 "Ingrediente activo" (a.i.) como se usa durante todos estos ejemplos se refiere a un compuesto de Fórmula (I), incluyendo cualquier tautómero o forma estereoisomérica del mismo, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo; en particular a uno cualquiera de los compuestos ejemplificados.

25 Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son los siguientes:

1. Comprimidos

Ingrediente activo 5 a 50 mg
Fosfato dicálcico 20 mg

Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	ad 200 mg

2. Suspensión

5 Una suspensión acuosa se prepara para administración oral de modo que cada mililitro contenga de 1 a 5 mg de ingrediente activo, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato sódico, 500 mg de sorbitol y agua ad 1 ml.

3. Inyectable

10 Una composición parenteral se prepara agitando un 1,5 % (peso/volumen) de ingrediente activo en solución de NaCl al 0,9 % o en un 10 % en volumen de propilenglicol en agua.

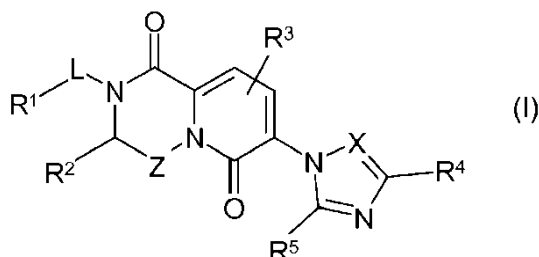
4. Pomada

Ingrediente activo	5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina blanca	15 g
Agua	ad 100 g

15 En este Ejemplo, el ingrediente activo puede remplazarse con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



- 5 un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, en la que
 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Ar;
 con la condición, sin embargo, de que R¹ sea alquilo C₁₋₄ o Ar cuando L es un enlace covalente;
 10 R² es hidrógeno, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidro-2H-piraniilo, tetrahidro-2H-tiopiraniilo, piperidiniilo, o alquilo C₁₋₄
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que
 consiste en halo, hidroxilo, alquil C₁₋₄oxi y NR⁷R⁸;
 Z es metileno o 1,2-etanodiilo, en el que metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos
 15 sustituyentes alquilo C₁₋₄;
 L es un enlace covalente, -(CH₂)_{m-n}-Y-(CH₂)_n-, 1,2-ciclopropanodiilo, alcanodiilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con
 uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piraniilo, fenilo y alquil C₁₋₄oxialquilo
 C₁₋₄, o alcanodiilo C₁₋₆ en el que dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiilo C₂₋₆;
 m representa 3, 4, 5, 6 o 7;
 n representa 1, 2 o 3;
 20 Y es NH;
 Ar es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, indolilo, oxazolilo, benzo[b]tienilo, 1,3-
 benzodioxolilo, 1,4-benzodioxaniilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepiniilo, piridilo, indaniilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-
 naftalenilo, y naftalenilo;
 en el que dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno
 25 independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y
 cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno
 independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇;
 Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del
 30 grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;
 R³ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;
 R⁴ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;
 R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 X es CR⁶ o N;
 35 R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 R⁰ es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidiniilo, morfoliniilo, cicloalquilo C₃₋₇, pirazolilo
 y pirrolidiniilo; en el que dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 40 seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido
 con uno o más átomos halo;
 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
 45 R² es hidrógeno, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidro-2H-piraniilo, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquil C₁₋₄oxi y
 NR⁷R⁸;
 m representa 3;
 n representa 2;
 50 R³ es hidrógeno o halo;
 R⁴ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;
 R⁸ es alquilo C₁₋₄;
 R⁰ es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidiniilo, morfoliniilo, cicloalquilo C₃₋₇, pirazolilo
 y pirrolidiniilo; en el que dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄
 55 opcionalmente sustituido con uno o más átomos halo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ es Ar.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es CH.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 1 o 2.

5 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es Ar;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

Z es metileno;

L es un alcanodiilo C₁₋₆;

10 Ar es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇;

15 Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno;

20 X es CH;

R⁰ es un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquilo C₃₋₇, pirazolilo y pirrolidinilo; en el que dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos halo.

25 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que L es un enlace covalente, 1,2-ciclopropanodiilo, alcanodiilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piraniilo, fenilo y alquil C₁₋₄oxialquilo C₁₋₄, o alcanodiilo C₁₋₆ en el que dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiilo C₂₋₆.

30 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

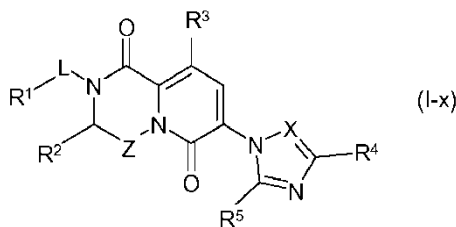
L es un enlace covalente o alcanodiilo C₁₋₆;

R¹ es Ar;

35 Ar es indolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar², R⁰, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquil C₁₋₄oxi y cicloalquilo C₃₋₇, y alquil C₁₋₄oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇.

40 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R² es alquilo C₁₋₄ y L es alcanodiilo C₁₋₆.

45 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la posición de R³ está fija como se muestra en la fórmula (I-x)



50 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

2-[1-[1-etil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),

2-[1-(5-cloro-1-etil-7-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1S o 1R, 3R),

55 tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

y bases libres, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

12. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

13. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como medicamento.
- 5 14. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada de enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, alteración cognitiva leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, demencia pugilística, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide.
- 10 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la enfermedad es enfermedad de Alzheimer.