

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 083**

51 Int. Cl.:

**C07D 265/30** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**A61K 31/535** (2006.01)

**A61K 31/5355** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2011 PCT/EP2011/059441**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2011 WO11154431**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2011 E 11723974 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2580200**

54 Título: **Derivados de 5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina útiles como inhibidores de beta-secretasa (BACE)**

30 Prioridad:

**05.05.2011 EP 11164999**

**10.03.2011 EP 11157765**

**27.01.2011 EP 11152314**

**09.06.2010 EP 10165335**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.03.2017**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS, AVELINO;**  
**ROMBOUTS, FREDERIK, JAN, RITA;**  
**TRESADERN, GARY, JOHN;**  
**VAN GOOL, MICHIEL, LUC, MARIA;**  
**MACDONALD, GREGOR, JAMES;**  
**MARTINEZ LAMENCA, CAROLINA y**  
**GIJSEN, HENRICUS, JACOBUS, MARIA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 607 083 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 5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina útiles como inhibidores de beta-secretasa (BACE)

## CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a derivados novedosos de 5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina como inhibidores de beta-secretasa, también conocida como enzima de escisión de amiloide en el sitio beta, BACE, BACE1, Asp2 o memapsina 2. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procedimientos para preparar tales compuestos y composiciones, y al uso de tales compuestos y composiciones para la prevención y el tratamiento de trastornos en los que está implicada la beta-secretasa, tales como enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, 10 síndrome de Down, demencia asociada con accidente cerebrovascular, demencia asociada con enfermedad de Parkinson o demencia asociada con beta-amiloide.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

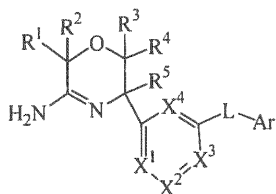
15 La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa asociada con el envejecimiento. Los pacientes con EA presentan déficits cognitivos y pérdida de memoria así como problemas conductuales tales como ansiedad. Alrededor del 90% de los afectados con EA tienen una forma esporádica del trastorno mientras menos del 10% de los casos son familiares o hereditarios. En los Estados Unidos, aproximadamente 1 de cada 10 personas a la edad de 65 años tiene EA mientras a la edad de 85 años, 1 de cada dos individuos está afectado con EA. La esperanza de vida promedio desde el diagnóstico inicial es de 7-10 años, y los pacientes con EA requieren de amplios cuidados o bien en una residencia asistida que es muy costoso o bien por miembros de la familia. Con el 20 número en aumento de ancianos en la población, la EA es una preocupación médica creciente. Las terapias disponibles actualmente para la EA meramente tratan los síntomas de la enfermedad e incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa para mejorar las propiedades cognitivas así como ansiolíticos y antipsicóticos para controlar los problemas conductuales asociados con esta dolencia.

25 Las características patológicas distintivas en el cerebro de pacientes con EA son ovillos neurofibrilares que se generan mediante hiperfosforilación de la proteína tau y placas amiloides que se forman mediante agregación de péptido de beta-amiloide 1-42 (Abeta 1-42). Abeta 1-42 forma oligómeros y luego fibrillas, y en última instancia placas amiloides. Se cree que los oligómeros y las fibrillas son especialmente neurotóxicos y pueden provocar la mayor parte del daño neurológico asociado con EA. Los agentes que previenen la formación de Abeta 1-42 tienen el potencial de ser agentes modificadores de la enfermedad para el tratamiento de EA. Abeta 1-42 se genera a partir de la proteína precursora amiloide (APP), que se compone de 770 aminoácidos. El extremo N-terminal de Abeta 1-42 es escindido por la beta-secretasa (BACE), y luego la gamma-secretasa escinde el extremo C-terminal. Además de Abeta 1-42, la gamma-secretasa también libera Abeta 1-40 que es el producto de escisión predominante así como Abeta 1-38 y Abeta 1-43. Estas formas de Abeta también pueden agregarse para formar oligómeros y fibrillas. Por tanto, se esperaría que inhibidores de BACE prevengan la formación de Abeta 1-42 así como Abeta 1-40, Abeta 35 1-38 y Abeta 1-43 y que sean agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de EA.

El documento WO-2011/009943 (Novartis) describe derivados oxazínicos no sustituidos y sustituidos en 2 y su uso como inhibidores de BACE para el tratamiento de trastornos neurológicos. El documento WO-2011/020806 (Hoffmann-LaRoche) describe derivados de 3-amino-5-fenil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazina no sustituidos en 2,6 que tienen propiedades inhibitorias de BACE1 y/o BACE2. El documento US 2009-082560 (Shionogi & Co., Ltd.) describe el compuesto 2-amino-6-metil-6-((3-parametoxipiridilamido)fenil)-dihidrotiazina usado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

## SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere derivados de 5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina de Fórmula



45 y los tautómeros las formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, ciano, alquilo de  $C_{1-3}$ , mono- y polihalo-alquilo de  $C_{1-3}$ , y cicloalquilo de  $C_{3-6}$ ; o  $R^1$  y  $R^2$ , o  $R^3$  y  $R^4$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de cicloalcano  $C_{3-6}$ -dílo;

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C<sub>1-3</sub>, ciclopropilo, mono- y polihalo-alquilo de C<sub>1-3</sub>, homoarilo y heteroarilo;

5 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> son, independientemente, C(R<sup>6</sup>) o N, con la condición de que no más de dos de los mismos representen N; cada R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo de C<sub>1-3</sub>, mono- y polihalo-alquilo de C<sub>1-3</sub>, ciano, alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, mono- y polihalo-alquilo de C<sub>1-3</sub>, L es un enlace o -N(R<sup>7</sup>)CO-, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1-3</sub>;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

10 en el que homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo de C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, mono- y polihalo-alquilo de C<sub>1-3</sub>, mono- y polihalo-alquil C<sub>1-3</sub>-oxi;

15 heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo de C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, mono- y polihalo-alquilo de C<sub>1-3</sub>, mono- y polihalo-alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, y alquil C<sub>1-3</sub>-oxi-alquil C<sub>1-3</sub>-oxi;

y las sales de adición y los solvatos de los mismos.

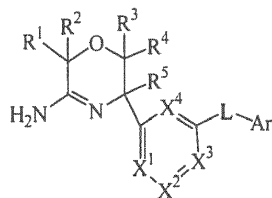
20 Es ilustrativa de la invención una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica preparada mezclando cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable. Ilustra la invención un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 Otro ejemplo de la invención es cualquiera de los compuestos descritos anteriormente para su uso en el tratamiento de: (a) enfermedad de Alzheimer, (b) deterioro cognitivo leve, (c) senilidad, (d) demencia, (e) demencia con cuerpos de Lewy, (f) síndrome de Down, (g) demencia asociada con accidente cerebrovascular, (h) demencia asociada con enfermedad de Parkinson e (i) demencia asociada con beta-amiloide, en un sujeto que lo necesita.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

30 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) tal como se definieron anteriormente en el presente documento, y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la enzima beta-secretasa (también conocida como enzima de escisión en el sitio beta, BACE, BACE1, Asp2 o memapsina 2), y son útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia asociada con accidente cerebrovascular, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve o demencia, más preferiblemente enfermedad de Alzheimer.

35 En particular, la presente invención se refiere a derivados de 5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina sustituidos en 6 de Fórmula (I)



y los tautómeros las formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

40 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, ciano, alquilo de C<sub>1-3</sub>, mono- y polihalo-alquilo de C<sub>1-3</sub>, y cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

R<sup>4</sup> es fluoro o trifluorometilo; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de cicloalcano C<sub>3-6</sub>-diilo;

45 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C<sub>1-3</sub>, ciclopropilo, mono- y polihalo-alquilo de C<sub>1-3</sub>, homoarilo y heteroarilo;

$X^1, X^2, X^3, X^4$  son, independientemente,  $C(R^6)$  o N, con la condición de que no más de dos de los mismos representen N; cada  $R^6$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo de  $C_{1-3}$ , mono- y polihalo-alquilo de  $C_{1-3}$ , ciano, alquil  $C_{1-3}$ -oxi, mono- y polihalo-alquil  $C_{1-3}$ -oxi;

L es un enlace o  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno o alquilo de  $C_{1-3}$ ;

5 Ar es homoarilo o heteroarilo;

en el que homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo de  $C_{1-3}$ , alquil  $C_{1-3}$ -oxi, mono- y polihalo-alquilo de  $C_{1-3}$ , mono- y polihalo-alquil  $C_{1-3}$ -oxi;

10 heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo de  $C_{1-3}$ , alquil  $C_{1-3}$ -oxi, mono- y polihalo-alquilo de  $C_{1-3}$ , mono- y polihalo-alquil  $C_{1-3}$ -oxi, y alquil  $C_{1-3}$ -oxialquil  $C_{1-3}$ -oxi;

y las sales de adición y los solvatos de los mismos.

15 Los compuestos según la invención en los que  $R^4$  es un grupo electronegativo, tal como fluoro o trifluorometilo, son retenidos más fácilmente en el cerebro que los compuestos de la técnica anterior que carecen de tales grupos electronegativos en la posición 6 de la oxazina debido a que son peores sustratos para la glicoproteína de permeabilidad (PGP) que bombea sustancias xenobióticas fuera del cerebro.

En una realización, L es un enlace directo.

20 En una realización, L es un enlace directo, y Ar es fenilo; fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo de halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y alquil  $C_{1-3}$ -oxi; piridinilo; piridinilo sustituido con metilo, halo, metoxi, etoxi o ciano; o pirimidinilo.

En una realización, L es un enlace directo,  $X^1$  es N, CH o CF, y  $X^2, X^3$  y  $X^4$  son CH.

En una realización, L es un enlace directo,  $X^3$  es N,  $X^1$  es CH o CF,  $X^2$  y  $X^4$  son CH.

25 En una realización, L es un enlace directo,  $R^5$  es metilo.

En una realización, L es un enlace directo,  $R^5$  es ciclopropilo.

En una realización, L es un enlace directo,  $R^5$  es etilo.

En una realización según la invención,  $R^1, R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es fluoro y L es  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno.

30 En una realización según la invención,  $R^1, R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es fluoro, L es  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno, y  $R^5$  es metilo, etilo o ciclopropilo.

En una realización según la invención,  $R^1, R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es fluoro, L es  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno,  $R^5$  es metilo, etilo o ciclopropilo,  $X^2, X^3$  y  $X^4$  son CH, y  $X^1$  es CH, CF o N.

35 En una realización según la invención,  $R^1, R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es fluoro, L es  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno,  $R^5$  es metilo, etilo o ciclopropilo, y Ar es piridilo, o pirazilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, metoxi, trifluoroetoxi y difluorometilo.

40 En una realización según la invención,  $R^1, R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es fluoro, L es  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno,  $R^5$  es metilo, etilo o ciclopropilo, y Ar es piridilo, o pirazilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, metoxi, trifluoroetoxi y difluorometilo, y las posiciones 5 y 6 del anillo de dihidro-2H-[1,4]oxazina tienen ambas la configuración R.

En una realización según la invención,  $R^1, R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es fluoro, L es  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno,  $R^5$  es metilo o ciclopropilo, y Ar se selecciona del grupo que consiste en 5-metoxipirazilo, 5-etoxipirazilo, 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirazilo, 5-ciano-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 3,5-dicloro-piridin-2-ilo, 3-fluoro-5-cloro-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-ciano-piridin-2-ilo, y 5-cianopiridin-3-ilo.

45 En una realización según la invención,  $R^1, R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es trifluorometilo, y L es  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno.

En una realización según la invención,  $R^1, R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es trifluorometilo, L es  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno, y  $R^5$  es metilo, etilo o ciclopropilo.

En una realización según la invención,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es trifluorometilo, L es  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno,  $R^5$  es metilo, etilo o ciclopropilo,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  son CH, y  $X^1$  es CH, CF o N.

5 En una realización según la invención,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es trifluorometilo, L es  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno,  $R^5$  es metilo, etilo o ciclopropilo, y Ar es piridilo o pirazilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, metoxi, trifluoroetoxi y difluorometilo, y las posiciones 5 y 6 del anillo de dihidro-2H-[1,4]oxazina tienen ambas la configuración R.

10 En una realización según la invención,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es trifluorometilo, L es  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno,  $R^5$  es metilo o ciclopropilo, y Ar se selecciona del grupo que consiste en 4-pirimidilo, 5-metoxi-pirazilo, 5-etoxipirazilo, 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazilo, 5-cianopiridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 3,5-dicloro-piridin-2-ilo, 3-fluoro-5-cloro-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-ciano-piridin-2-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo y 5-cianopiridin-3-ilo.

En una realización según la invención,  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno,  $R^3$  es fluoro,  $R^4$  es trifluorometilo, y L es  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno.

En una realización según la invención,  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno,  $R^3$  es fluoro,  $R^4$  es trifluorometilo, L es  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno, y  $R^5$  es metilo, etilo o ciclopropilo.

15 En una realización según la invención,  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno,  $R^3$  es fluoro,  $R^4$  es trifluorometilo, L es  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno,  $R^5$  es metilo, etilo o ciclopropilo,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  son CH, y  $X^1$  es CH, CF o N.

20 En una realización según la invención,  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno,  $R^3$  es fluoro,  $R^4$  es trifluorometilo, L es  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno,  $R^5$  es metilo, etilo o ciclopropilo, y Ar es piridilo o pirazilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, metoxi, trifluoroetoxi y difluorometilo, y las posiciones 5 y 6 del anillo de dihidro-2H-[1,4]oxazina tienen ambas la configuración R.

En una realización según la invención,  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno,  $R^3$  es fluoro,  $R^4$  es trifluorometilo, L es  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno,  $R^5$  es metilo, etilo o ciclopropilo, y Ar se selecciona del grupo que consiste en 4-pirimidilo, 5-metoxi-pirazilo, 5-etoxipirazilo, 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazilo, 5-cianopiridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 3,5-dicloro-piridin-2-ilo, 3-fluoro-5-cloro-piridin-2-ilo, 3-cloro-5-ciano-piridin-2-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo y 5-cianopiridin-3-ilo.

25 En una realización de la presente invención,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, ciano, alquilo de  $C_{1-3}$ , mono- y polihalo-alquilo de  $C_{1-3}$ , y cicloalquilo de  $C_{3-6}$ ; o  $R^1$  y  $R^2$ , o  $R^3$  y  $R^4$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de cicloalcano  $C_{3-6}$ -diilo;

30  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de  $C_{1-3}$ , ciclopropilo, mono- y polihalo-alquilo de  $C_{1-3}$ , homoarilo y heteroarilo;

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  son independientemente  $C(R^6)$  o N, con la condición de que no más de dos de los mismos representen N; cada  $R^6$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo de  $C_{1-3}$ , mono- y polihalo-alquilo de  $C_{1-3}$ , ciano, alquil  $C_{1-3}$ -oxi, mono- y polihalo-alquil  $C_{1-3}$ -oxi;

L es un enlace o  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno o alquilo de  $C_{1-3}$ ;

35 Ar es homoarilo o heteroarilo;

homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo de  $C_{1-3}$ , alquil  $C_{1-3}$ -oxi, mono- y polihalo-alquilo de  $C_{1-3}$ , mono- y polihalo-alquil  $C_{1-3}$ -oxi;

40 heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo de  $C_{1-3}$ , alquil  $C_{1-3}$ -oxi, mono- y polihalo-alquilo de  $C_{1-3}$ ;

y las sales de adición y los solvatos de los mismos.

45 En una realización de la invención,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, ciano, y polihalo-alquilo de  $C_{1-3}$ ; o  $R^1$  y  $R^2$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de cicloalcano  $C_{3-6}$ -diilo;

$R^5$  es alquilo de  $C_{1-3}$ , ciclopropilo o trifluorometilo;

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  son independientemente  $C(R^6)$ , en el que cada  $R^6$  se selecciona de hidrógeno y halo;  $X^1$  también puede ser N;

L es un enlace o  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno;

50 Ar es homoarilo o heteroarilo;

- homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo de C<sub>1-3</sub>, y alquil C<sub>1-3</sub>-oxi;
- heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, y pirazilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo de C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, polihaloalquilo de C<sub>1-3</sub> y polihalo-alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, o una sal de adición o un solvato de los mismos.
- 5 En una realización de la presente invención, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, ciano, y polihalo-alquilo de C<sub>1-3</sub>; o
- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de cicloalcano C<sub>3-6</sub>-diilo;
- 10 R<sup>5</sup> es alquilo de C<sub>1-3</sub>;
- X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> son independientemente C(R<sup>6</sup>), en el que cada R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno y halo;
- L es un enlace o -N(R<sup>7</sup>)CO-, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno;
- Ar es homoarilo o heteroarilo;
- 15 homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo de C<sub>1-3</sub>, y alquil C<sub>1-3</sub>-oxi;
- heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, y pirazilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo de C<sub>1-3</sub>, y alquil C<sub>1-3</sub>-oxi; o una sal de adición o un solvato de los mismos.
- 20 En otra realización de la presente invención, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, ciano, y trifluorometilo; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de ciclopropilo;
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos hidrógeno;
- R<sup>5</sup> es metilo;
- X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> son CH o CF;
- 25 X<sup>2</sup> y X<sup>4</sup> son CH;
- L es un enlace o -N(R<sup>7</sup>)CO-, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno;
- Ar es homoarilo o heteroarilo;
- homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro y ciano;
- heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, y pirazilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, ciano, metilo, y metoxi; o una sal de adición o un solvato de los mismos.
- 30 En otra realización de la presente invención, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, ciano, y trifluorometilo; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de ciclopropilo;
- 35 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos hidrógeno;
- R<sup>5</sup> es metilo;
- X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> son CH;
- L es un enlace o -N(R<sup>7</sup>)CO-, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno;
- Ar es homoarilo o heteroarilo;
- 40 homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro y ciano;
- heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, y pirazilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, ciano, metilo, y metoxi; o

una sal de adición o un solvato de los mismos.

En otra realización de la presente invención, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos hidrógeno; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluro, y trifluorometilo;

R<sup>5</sup> es metilo;

5 X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> son CH o CF;

X<sup>2</sup> y X<sup>4</sup> son CH;

L es un enlace o -N(R<sup>7</sup>)CO-, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro y ciano;

10 heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, y pirazilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluro, ciano, metilo, y metoxi; o

una sal de adición o un solvato de los mismos.

#### DEFINICIONES

15 “Halo” indicará fluro, cloro y bromo; “alquilo de C<sub>1-3</sub>” indicará un grupo alquilo saturado lineal o ramificado que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, 1-propilo y 2-propilo; “alquilo de C<sub>1-3</sub>” indicará un radical éter en el que alquilo de C<sub>1-3</sub> es tal como se definió anteriormente; “mono y polihaloalquilo de C<sub>1-3</sub>” indicará alquilo de C<sub>1-3</sub> tal como se definió anteriormente, sustituido con 1, 2, 3 o cuando sea posible con más átomos de halógeno tal como se definió anteriormente; “mono- y polihaloalquilo de C<sub>1-3</sub>” indicará un radical éter en el que mono- y polihaloalquilo de C<sub>1-3</sub> es tal como se definió anteriormente; “cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>” indicará ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; “cicloalcanodiilo de C<sub>3-6</sub>” indicará un radical bivalente tal como ciclopropanodiilo, ciclobutanodiilo, ciclopentanodiilo y ciclohexanodiilo.

El término “sujeto”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

25 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz”, tal como se usa en el presente documento, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que logra la respuesta biológica o farmacéutica en un sistema tisular, animal o humano que es buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que esté tratándose.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término “composición” pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento, la expresión “compuesto de fórmula (I)” pretende incluir las sales de adición, los solvatos y los estereoisómeros del mismo.

Los términos “estereoisómeros” o “formas estereoquímicamente isoméricas” anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento se usan de manera intercambiable.

35 La invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto de Fórmula (I) o bien como un estereoisómero puro o bien como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

40 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 una mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, ellos no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o Z. Si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans. Por tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos.

45 La configuración absoluta se especifica según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica mediante o bien R o bien S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden designarse mediante (+) o (-) dependiendo del sentido en el que hacen rotar luz polarizada plana.

50 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 lo más preferiblemente menos del 1%, de los demás 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.

- 5 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos según esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalino-térreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.
- 10
- 15 Los ácidos representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canfosulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido beta-oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometilsulfónico y ácido undecilénico. Las bases representativas que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, dimetiletanolamina, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.
- 20
- 25
- 30

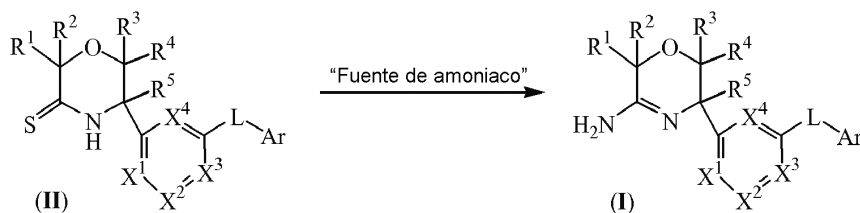
Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron según las reglas de nomenclatura acordadas por Chemical Abstracts Service.

- 35 Algunos de los compuestos según la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Tales formas, aunque no indicadas explícitamente en la fórmula anterior, se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

#### Preparación de los compuestos

##### Procedimiento experimental 1

- 40 Los compuestos finales según la Fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (II) con una fuente de amoníaco apropiada tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o amoníaco acuoso, según el esquema de reacción (1), una reacción que se realiza en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, agua o metanol, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 60°C, por ejemplo durante 6 horas. En el esquema de reacción (1), todas las variables se definen tal como en la Fórmula (I).
- 45



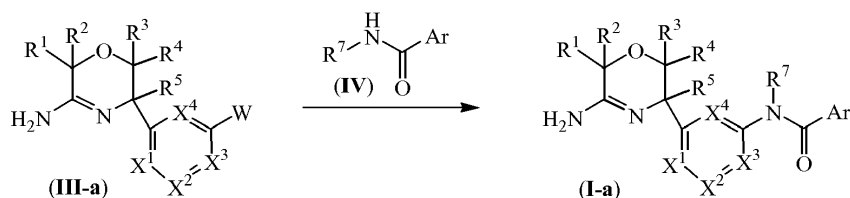
Esquema de Reacción 1

##### Procedimiento experimental 2

- 50 Los compuestos finales según la Fórmula (I-a) en la que L es -N(R<sup>7</sup>)CO- pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (III-a) con un compuesto de Fórmula (IV) según el esquema de reacción (2), una



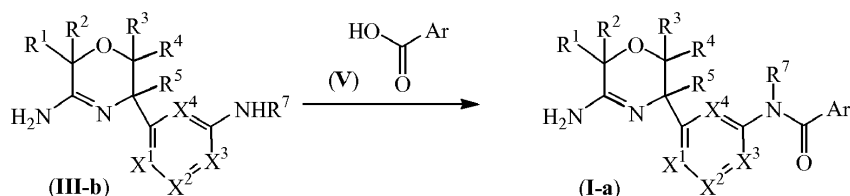
- reacción que se realiza en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo,  $K_3PO_4$ , un catalizador de cobre tal como, por ejemplo,  $CuI$ , y una diamina tal como por ejemplo (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-diaminociclohexano, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 180°C, por ejemplo durante 135 minutos con irradiación de microondas. En el esquema de reacción (2), todas las variables se definen tal como en la Fórmula (I), y *W* es halo.



Esquema de Reacción 2

## Procedimiento experimental 3

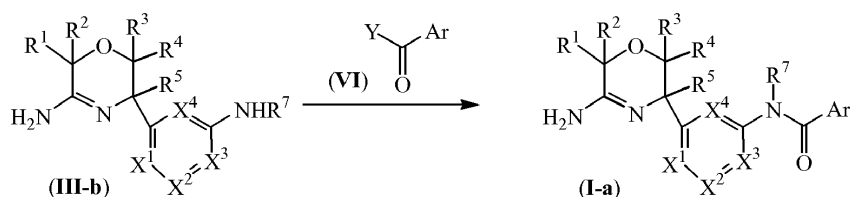
- Adicionalmente, los compuestos finales según la Fórmula (I-a) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (III-b) con un compuesto de Fórmula (V) según el esquema de reacción (3), una reacción que se realiza en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, trietilamina, en presencia de un agente de condensación tal como por ejemplo hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio [HATU, CAS 148893-10-1], en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 25°C, por ejemplo durante 2 horas. En el esquema de reacción (3), todas las variables se definen tal como en la Fórmula (I).



Esquema 3 de Reacción

## Procedimiento experimental 4

- Adicionalmente, los compuestos finales según la Fórmula (I-a) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (III-b) con un compuesto de Fórmula (VI) según el esquema de reacción (4), una reacción que se realiza en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, piridina, a temperatura ambiente durante 2 horas. En el esquema de reacción (4), todas las variables se definen tal como en la Fórmula (I) e *Y* es halo.

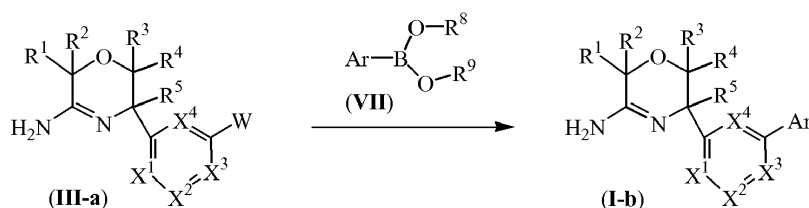


Esquema de Reacción 4

## Procedimiento experimental 5

- Los compuestos finales según la Fórmula (I-b) en la que *L* es un enlace pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (III-a) con un compuesto de Fórmula (VII) según el esquema de reacción (5), una reacción que se realiza en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, etanol o mezclas de disolventes inertes tales como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano/agua/etanol, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo,  $K_3PO_4$  o  $Cs_2CO_3$  acuosos, un catalizador de complejo de  $Pd$  tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) [CAS 72287-26-4] o diacetato de trans-(bisdiciclohexilamina)paladio [DAPCy, CAS 628339-96-8] en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 80°C, por ejemplo durante 20 horas, o por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 130°C, por ejemplo durante 10 minutos con irradiación de microondas. En el esquema de reacción (5), todas las variables se definen tal como en

la Fórmula (I) y W es halo. R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> pueden ser hidrógeno o alquilo, o pueden tomarse juntos para formar, por ejemplo, un radical bivalente de fórmula -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

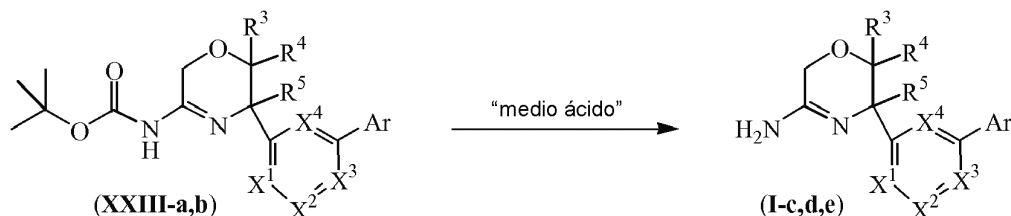


Esquema de Reacción 5

5 Procedimiento experimental 6

Los intermedios según la Fórmula (I-c) en la que R<sup>3</sup> es fluoro y R<sup>4</sup> es trifluorometilo, la Fórmula (I-d) en la que R<sup>3</sup> es fluoro y R<sup>4</sup> es hidrógeno, y la Fórmula (I-e) en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es trifluorometilo, se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios correspondientes de Fórmula (XXIII-a) y (XXIII-b) según el esquema de reacción (6), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción adecuado, por ejemplo diclorometano, en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo ácido trifluoroacético a temperatura ambiente, por ejemplo durante 2 horas. En el esquema de reacción (6), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

10

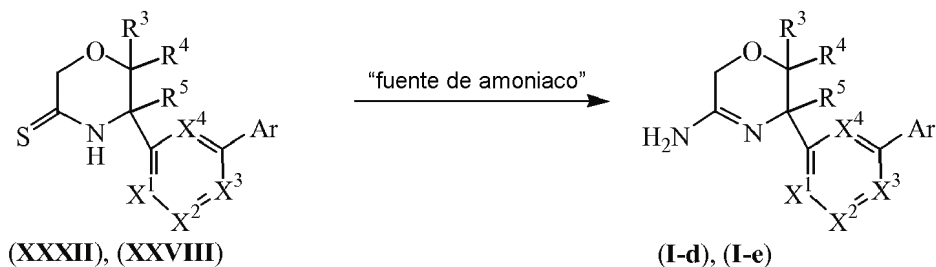


Esquema de Reacción 6

Procedimiento experimental 7

15 Los compuestos finales según la Fórmula (I-d) en la que R<sup>3</sup> es fluoro y R<sup>4</sup> es hidrógeno, y la Fórmula (I-e) en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es trifluorometilo se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios correspondientes de Fórmula (XXXII) y (XXVIII) con una fuente apropiada de amoníaco tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o amoníaco acuoso, según el esquema de reacción (7), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, agua o metanol, bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 60°C, por ejemplo, durante 6 horas. En el esquema de reacción (7), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

20



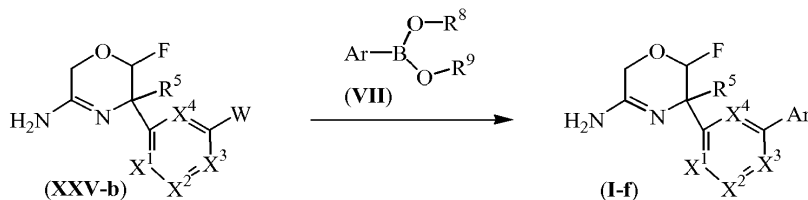
Esquema de Reacción 7

Procedimiento experimental 8

25 Los compuestos finales según la Fórmula (I-f) en la que L es un enlace se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXV-b) con un compuesto de Fórmula (VII) según el esquema de reacción (8), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, o mezclas de disolventes inertes tales como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano/agua/etanol, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuosos, un catalizador de complejo de Pd tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio(II) [CAS 72287-26-4] o diacetato de trans-bis(diciclohexilamina)paldio [DAPCy, CAS 628339-96-8] bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 80°C, por ejemplo, durante 20 horas o, por ejemplo, calentando la mezcla de

30

reacción a 130°C, por ejemplo, durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. En el esquema de reacción (8), todas las variables se definen como en la Fórmula (I), y W es halo. R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> pueden ser hidrógeno o alquilo, o se pueden tomar en conjunto para formar, por ejemplo, un radical bivalente de fórmula -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.



Esquema de Reacción 8

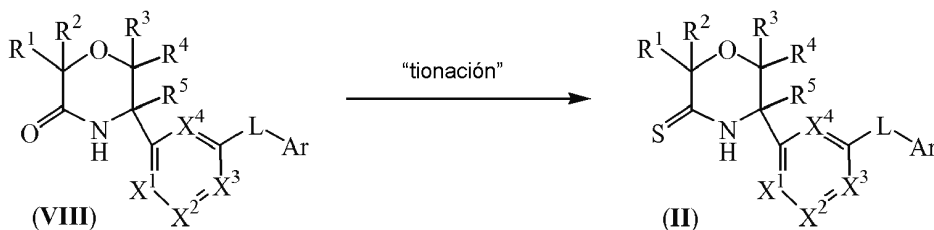
Una cantidad de intermedios y materiales de partida en las preparaciones anteriores son compuestos conocidos que se pueden preparar según metodologías conocidas en la técnica para preparar dichos compuestos o compuestos similares, y algunos intermedios son novedosos. Una cantidad de dichos métodos de preparación se describirá en mayor detalle a continuación en la presente.

10

Procedimiento experimental 9

Los intermedios según la Fórmula (II) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (VIII) con un reactivo dador de azufre adecuado para la síntesis de tioamidas tales como, por ejemplo, pentasulfuro de fósforo o 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano [reactivo de Lawesson, CAS 19172-47-5], en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 50°C, por ejemplo, durante 50 minutos. En el esquema de reacción (9), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

15

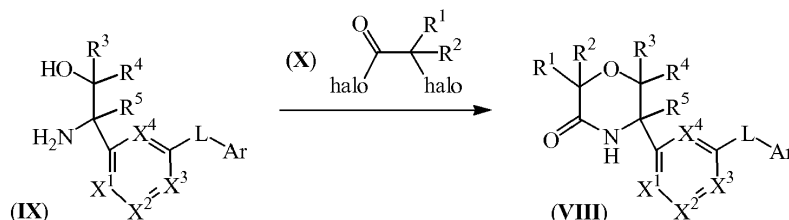


Esquema de Reacción 9

20 Procedimiento experimental 10

Los intermedios según la Fórmula (VIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (IX) con un compuesto intermedio de Fórmula (X) en presencia de una base tal como *tert*-butóxido de potasio, o una mezcla de bases tales como *tert*-butóxido de potasio/*N,N*-diisopropiletilamina, un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a -80°C a 100°C, de modo preferente -15°C a 25°C, durante 30 minutos hasta 100 horas, de modo preferente 1 hora a 24 horas. En el esquema de reacción (10), todas las variables se definen como en la Fórmula (I), y halo es cloro o bromo.

25



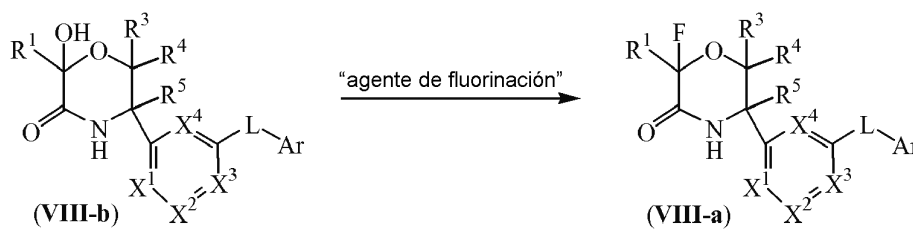
Esquema de Reacción 10

Procedimiento experimental 11

Los intermedios según la Fórmula (VIII-a) en la que R<sup>2</sup> es fluoro se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (VIII-b), en la que R<sup>2</sup> es hidroxilo, con un agente fluorante tal como, por ejemplo, trifluoruro de (dietilamino)azufre [DAST, CAS 38078-09-0], un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, diclorometano, a -80°C a 100°C, de modo preferente -15°C a 25°C, durante 30 minutos a 100 horas, de

30

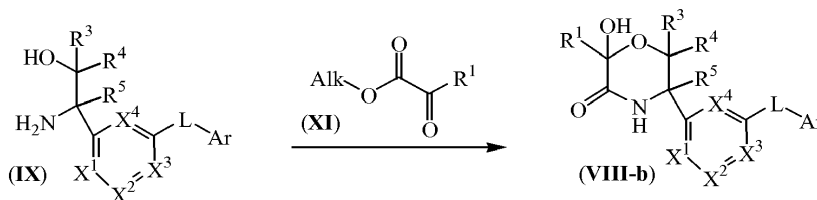
modo preferente 1 hora a 24 horas. En el esquema de reacción (11), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).



Esquema de Reacción 11

5 Procedimiento experimental 12

Los intermedios según la Fórmula (VIII—b) en la que R<sup>2</sup> es hidroxilo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (IX) con un compuesto intermedio de Fórmula (XI) bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 70°C, por ejemplo durante 2 horas. En el esquema de reacción (12), todas las variables se definen como en la Fórmula (I), y Alk es alquilo de C<sub>1-3</sub>.

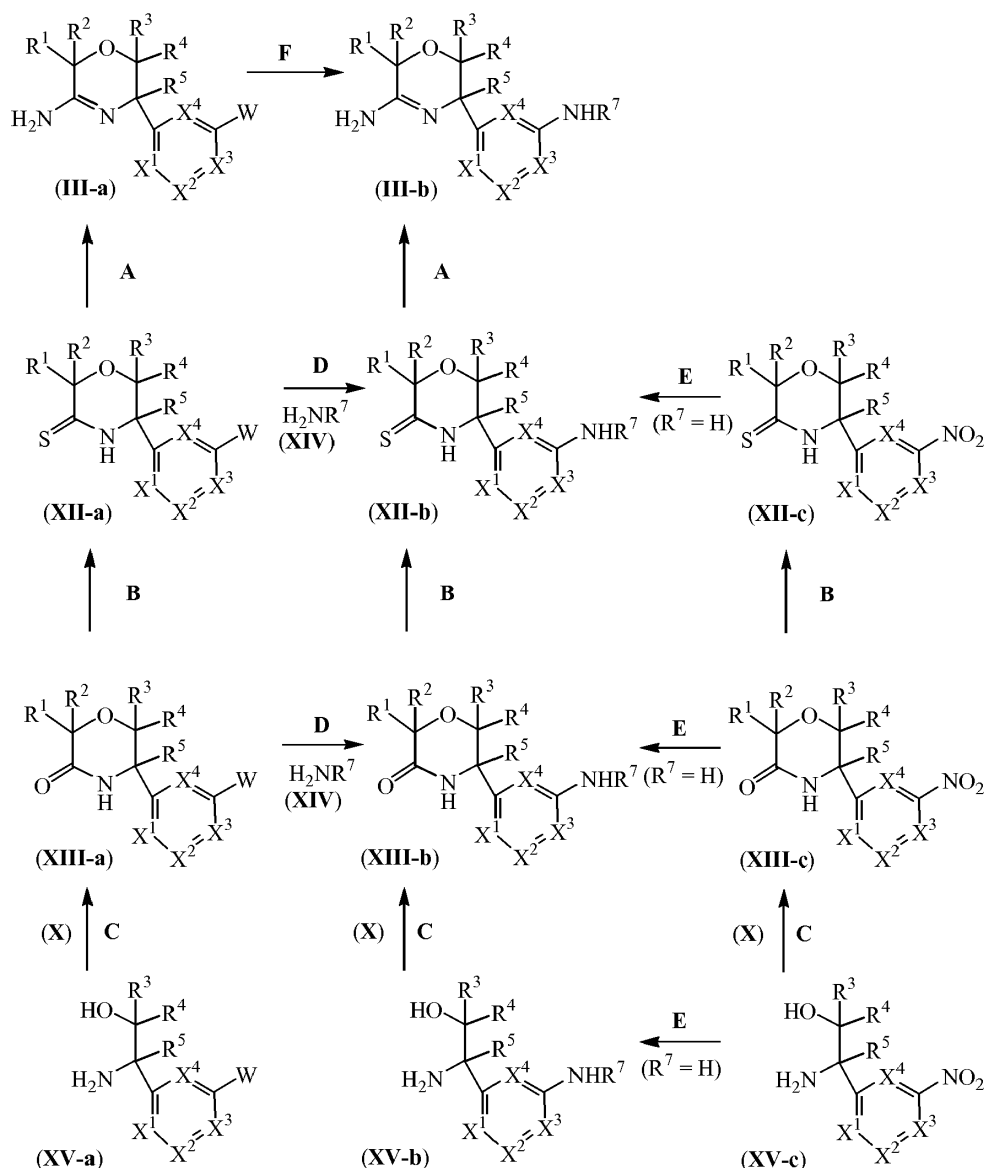


10

Esquema de Reacción 12

Procedimiento experimental 13

Los compuestos intermedios de Fórmula (III-a) y (III-b) se pueden preparar en general siguiendo las etapas de reacción que se muestran en el esquema de reacción (13) a continuación.

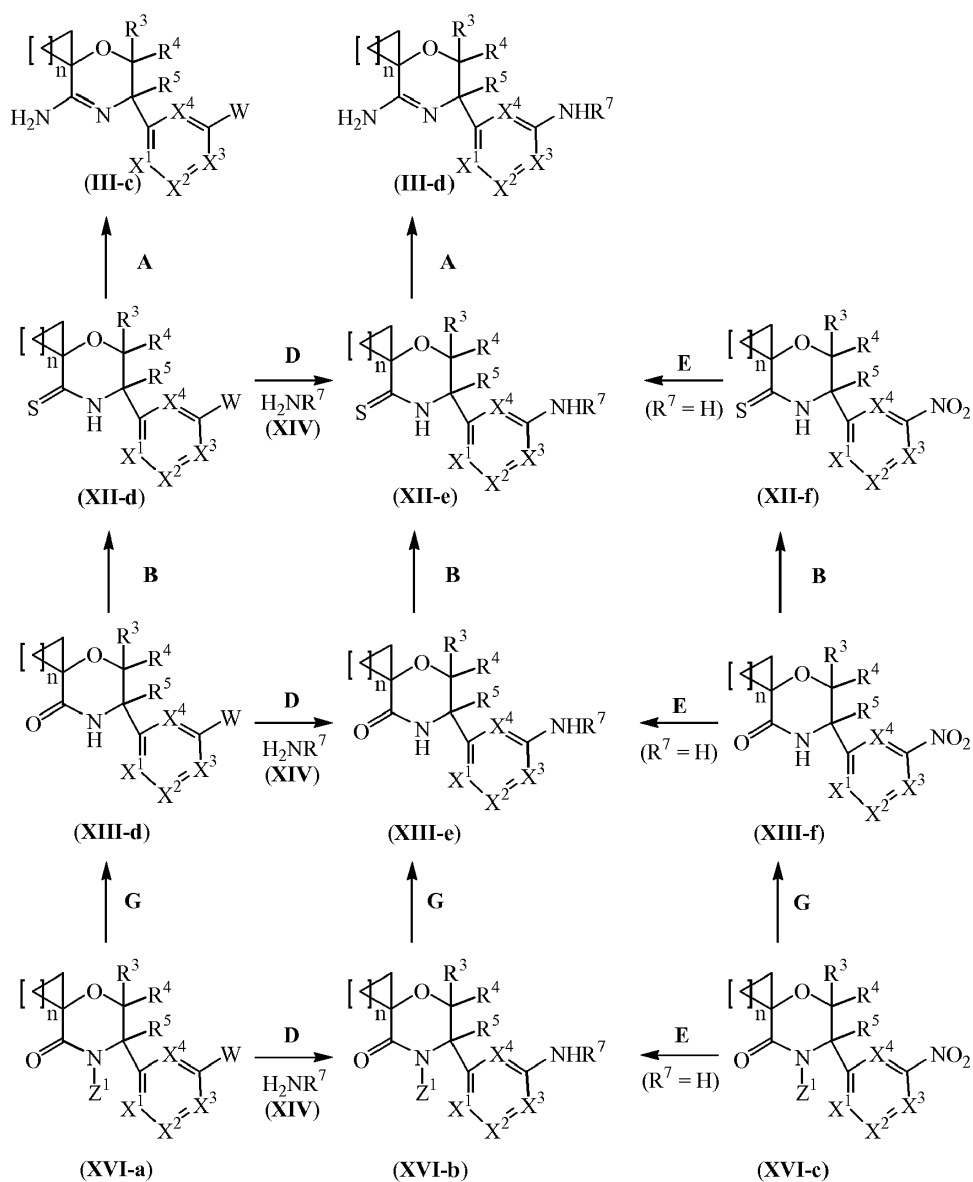


Esquema de Reacción 13

- A: conversión de tioamida en amidina
- B: conversión de amida en tioamida (tionación)
- 5 C: ciclación
- D: acoplamiento tipo Buchwald-Hartwig (cuando W es Halo)
- E: reducción de nitro a amino (cuando R<sup>7</sup> es H)
- F: conversión de bromo en amina (cuando R<sup>7</sup> es H)

10 Los derivados de amidina en el esquema de reacción anterior se pueden preparar de modo conveniente a partir de los derivados de tioamida correspondientes siguiendo los procedimientos de conversión de tioamida en amidina conocidos en la técnica (etapa de reacción A). Dicha conversión se puede llevar a cabo de modo conveniente mediante el tratamiento de dichas tioamidas con una fuente de amoníaco tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o amoníaco acuoso, en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, agua o metanol y similares, bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando a mezcla de reacción a 60°C, por ejemplo, 15 durante 6 horas.

- De modo alternativo, los compuestos intermedios de Fórmula (III-b) en la que  $R^7$  es hidrógeno en el esquema de reacción (13) anterior se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios correspondientes de Fórmula (III-a) por medio de un procedimiento de acoplamiento de tipo catalizado por cobre (etapa de reacción F). Dicho acoplamiento se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de dichos compuestos intermedios de Fórmula (III-a) con azida de sodio en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, DMSO, en presencia de una mezcla de bases adecuadas, tales como, por ejemplo, dimetiltilendiamina y  $Na_2CO_3$ , y un catalizador de cobre tal como CuI, bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a  $110^\circ C$ , hasta la finalización de la reacción, por ejemplo 1 hora.
- Los derivados de tioamida en el esquema de reacción (13) anterior se pueden preparar a partir de los derivados de amida siguiendo los procedimientos de tionación conocidos en la técnica (etapa de reacción B). Dicha conversión se puede llevar a cabo de modo conveniente mediante el tratamiento de dichas amidas con un agente de tionación tal como, por ejemplo, pentasulfuro de fósforo o 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano [reactivo de Lawesson, CAS 19172-47-5], en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano y similares, bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a  $50^\circ C$ , por ejemplo durante 50 minutos.
- Los derivados de amida en el esquema de reacción (13) anterior se pueden preparar a partir de los derivados de beta-aminoalcohol de Fórmula (XV) y el compuesto intermedio de Fórmula (X) siguiendo los procedimientos de ciclación conocidos en la técnica (etapa de reacción C). Dicha ciclación se puede llevar a cabo de modo conveniente mediante el tratamiento de dichos beta-aminoalcoholes con un compuesto intermedio de Fórmula (X) en presencia de una base, tal como *tert*-butóxido de potasio, o una mezcla de bases tales como *tert*-butóxido de potasio/*N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano y similares, a  $-80^\circ C$  a  $100^\circ C$ , de modo preferente  $-15^\circ C$  a  $25^\circ C$  durante 30 minutos a 100 horas, de modo preferente 1 hora a 24 horas.
- De modo adicional, los compuestos intermedios de Fórmula (XII-b) y (XIII-b) en el esquema de reacción (13) anterior se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios de Fórmula (XII-a) y (XIII-a) correspondientes siguiendo los procedimientos de acoplamiento tipo Buchwald-Hartwig conocidos en la técnica (etapa de reacción D). Dicho acoplamiento se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de los compuestos intermedios de Fórmula (XII-a) y (XIII-a) con un compuesto intermedio de Fórmula (XIV) en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, etanol, o mezclas de disolventes inertes tales como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano/agua/etanol, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo,  $K_3PO_4$  o  $Cs_2CO_3$  acuosos, un catalizador de complejo de Pd tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) [CAS 72287-26-4], o diacetato de *trans*-bis(diciclohexilamina)paladio [DAPCy, CAS 628339-96-8] bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a  $80^\circ C$ , por ejemplo, durante 20 horas o por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a  $130^\circ C$ , por ejemplo, durante 10 minutos bajo irradiación de microondas.
- De modo adicional, los compuestos intermedios de Fórmula (XII-b) y (XIII-b) en el esquema de reacción (13) anterior, en el que  $R^7 = H$ , se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios correspondientes de Fórmula (XII-c) y (XIII-c) siguiendo los procedimientos de reducción nitro a amino conocidos en la técnica (etapa de reacción E). Dicha reducción se puede llevar a cabo de modo conveniente siguiendo los procedimientos de hidrogenación catalítica conocidos en la técnica. Por ejemplo, dicha reducción se puede llevar a cabo mediante la agitación de los reactivos bajo una atmósfera de hidrógeno y en presencia de un catalizador apropiado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, platino sobre carbón, níquel Raney y catalizadores similares. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcanoles, por ejemplo, metanol, etanol y similares, ésteres, por ejemplo, acetato de etilo y similares. A fin de aumentar la velocidad de dicha reacción de reducción, se puede elevar de modo ventajoso la temperatura y/o la presión de la mezcla de reacción. La hidrogenación no deseada adicional de ciertos grupos funcionales en los reactivos y los productos de reacción se puede prevenir mediante la adición de un veneno de catalizador tal como, por ejemplo, tiofeno y similares, a la mezcla de reacción.
- Los compuestos intermedios de Fórmula (IX), (XV-a), (XV-b) y (XV-c) se pueden preparar en general siguiendo los procedimientos tipo Strecker conocidos en la técnica descritos en la bibliografía, seguidos por transformaciones químicas estándar del grupo ciano.
- Procedimiento experimental 14
- Los compuestos intermedios de Fórmula (III-c) y (III-d), en los que  $R^1$  y  $R^2$  se toman junto con el átomo de carbono al cual se unen para formar un anillo de cicloalcanodiilo de  $C_{3-6}$ , se pueden preparar en general siguiendo las etapas de reacción que se muestran en los esquemas de reacción (14) y (15) a continuación. El subíndice n ahí puede ser 1, 2, 3 ó 4.



Esquema de Reacción 14

A: conversión de tioamida en amidina

B: conversión de amida en tioamida (tionación)

5 D: acoplamiento tipo Buchwald-Hartwig (cuando W es Halo)

E: reducción de nitro a amino (si  $R^7 = H$ )

G: desprotección de la amida

10 Los derivados de amidina en el esquema de reacción anterior se pueden preparar de modo conveniente a partir de los derivados de tioamida correspondientes siguiendo los procedimientos de conversión de tioamida en amidina conocidos en la técnica (etapa de reacción A). Dicha conversión se puede llevar a cabo de modo conveniente mediante el tratamiento de dichas tioamidas con una fuente de amoniaco tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o amoniaco acuoso, en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, agua o metanol y similares, bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a  $60^\circ C$ , por ejemplo, durante 6 horas.

15 Los derivados de tioamida en el esquema de reacción (14) anterior se pueden preparar a partir de los derivados de amida, siguiendo los procedimientos de tionación conocidos en la técnica (etapa de reacción B). Dicha conversión se puede llevar a cabo de modo conveniente mediante el tratamiento de dichas amidas con un agente de tionación tal

como, por ejemplo, pentasulfuro de fósforo o 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano [reactivo de Lawesson, CAS 19172-47-5], en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano y similares, bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 50°C, por ejemplo, durante 50 minutos.

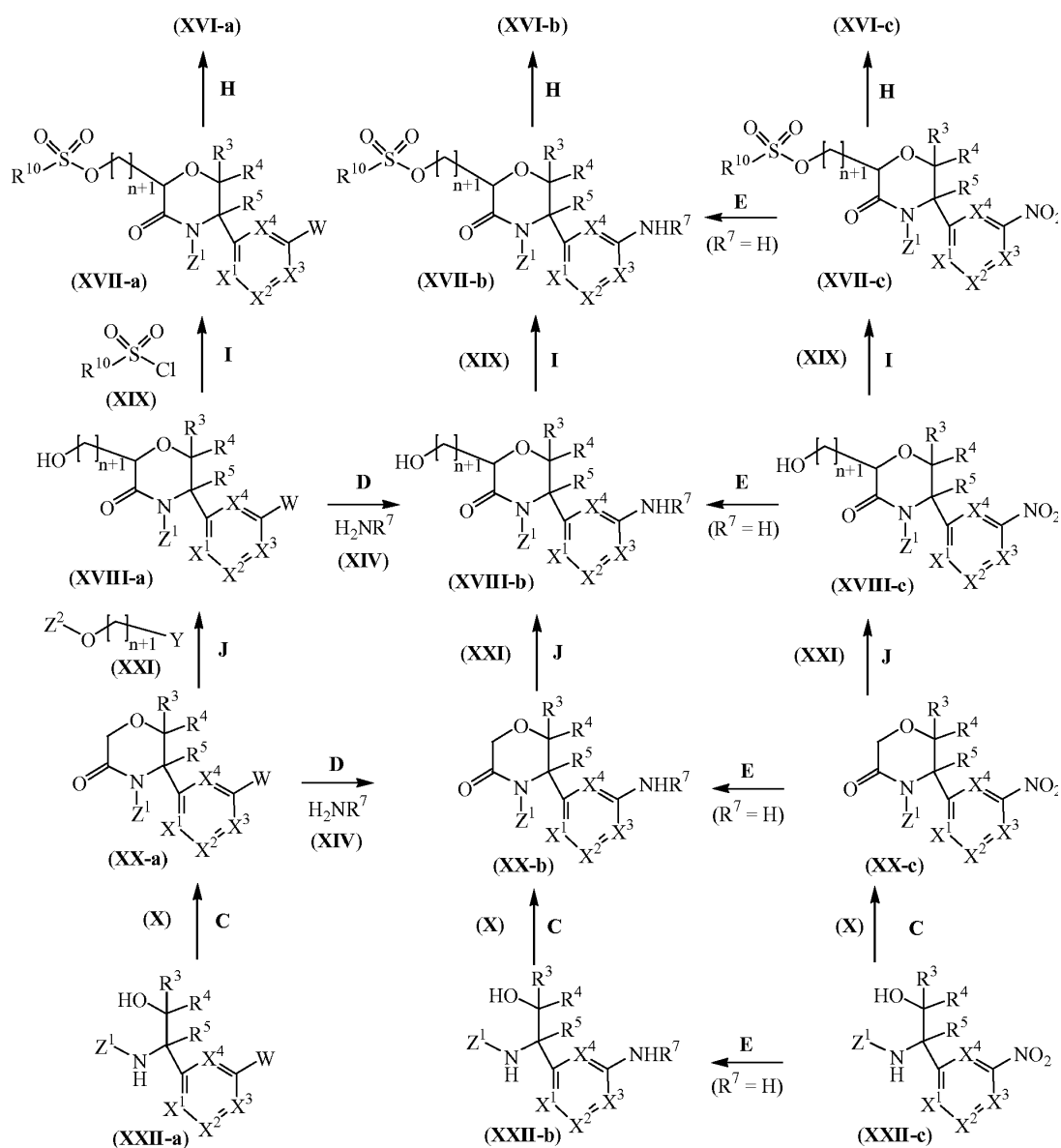
- 5 Los derivados de amida en el esquema de reacción (14) anterior se pueden preparar a partir de los derivados de amida *N*-protegidos, en los que el grupo protector de amida puede ser, por ejemplo, el grupo *p*-metoxibencilo, siguiendo los procedimientos de *N*-desprotección conocidos en la técnica de amidas (etapa de reacción G). Dicha conversión se puede llevar a cabo de modo conveniente mediante el tratamiento de dichas amidas *N*-protegidas con un agente de desprotección adecuado de la función amida tal como, por ejemplo, nitrato de amonio cerio (IV), en una mezcla de disolventes inertes tales como, por ejemplo, acetonitrilo/agua, a una temperatura moderadamente alta tal como, por ejemplo, 25°C, por ejemplo, durante 4 horas.

- 10 De modo adicional, los compuestos intermedios de Fórmula (XII-e), (XIII-e) y (XVI-b) en el esquema de reacción (14) anterior se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios correspondientes de Fórmula (XII-d), (XIII-d) y (XVI-a) siguiendo los procedimientos de acoplamiento de tipo Buchwald-Hartwig conocidos en la técnica, tales como los descritos en el esquema de reacción (13) (etapa de reacción D).

- 15 De modo adicional, los compuestos intermedios de Fórmula (XII-e), (XIII-e) y (XVI-b) en el esquema de reacción (14) anterior, en los que  $R^7 = H$ , se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios correspondientes de Fórmula (XII-f), (XIII-f) y (XVI-c) siguiendo los procedimientos de reducción de nitro a amino conocidos en la técnica, tales como los descritos en el esquema de reacción (13) (etapa de reacción E).

- 20 Procedimiento experimental 15





Esquema de Reacción 15

C: ciclación

H: ciclación intramolecular

5 I: sulfonilación del alcohol

J: C-alkilación

Los compuestos intermedios de Fórmula (XVI-a), (XVI-b) y (XVI-c) en el esquema de reacción (15) anterior se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios correspondientes de Fórmula (XVII-a), (XVII-b) y (XVII-c) siguiendo los procedimientos de ciclación intramolecular conocidos en la técnica (etapa de reacción H). Dicha ciclación intramolecular se puede llevar a cabo de modo conveniente mediante el tratamiento de dichos compuestos intermedios de Fórmula (XVII-a), (XVII-b) y (XVII-c) en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamido de litio, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a baja temperatura tal como, por ejemplo, 0°C, por ejemplo, durante 30 minutos.

Los compuestos intermedios de Fórmula (XVII-a), (XVII-b) y (XVII-c) en el esquema de reacción (15) anterior se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios correspondientes de Fórmula (XVIII-a), (XVIII-b) y (XVIII-c) siguiendo los procedimientos de sulfonilación del alcohol conocidos en la técnica (etapa de reacción I). Dicha conversión se puede llevar a cabo de modo conveniente mediante el tratamiento de dichos compuestos intermedios de Fórmula (XVIII-a), (XVIII-b) y (XVIII-c) con un compuesto intermedio de Fórmula (XIX) tal como, por ejemplo,

cloruro de metanosulfonilo o cloruro de *p*-toluenosulfonilo, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, diclorometano, a baja temperatura tal como, por ejemplo, 0°C, por ejemplo, durante 15 minutos.

5 Los compuestos intermedios de Fórmula (XVIII-a), (XVIII-b) y (XVIII-c) en el esquema de reacción (15) anterior se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios correspondientes de Fórmula (XX-a), (XX-b) y (XX-c) siguiendo los procedimientos de C-alkilación conocidos en la técnica (etapa de reacción J). Dicha conversión se puede llevar a cabo de modo conveniente mediante el tratamiento de dichos compuestos intermedios de Fórmula (XX-a), (XX-b) y (XX-c) con un compuesto intermedio de Fórmula (XXI), en el que Z<sup>2</sup> es un grupo protector de alcohol adecuado tal como, por ejemplo, el grupo tetrahidropiraniilo, e Y es halo, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamidiuro de litio, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a baja temperatura tal como, por ejemplo, 0°C, por ejemplo, durante 2 horas.

15 Los compuestos intermedios de Fórmula (XX-a), (XX-b) y (XX-c) en el esquema de reacción (15) anterior se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios correspondientes de Fórmula (XXII-a), (XXII-b) y (XXII-c) siguiendo los procedimientos de ciclación conocidos en la técnica (etapa de reacción C). Dicha ciclación se puede llevar a cabo de modo conveniente mediante el tratamiento de dichos compuestos intermedios de Fórmula (XXII-a), (XXII-b) y (XXII-c) con un compuesto intermedio de Fórmula (X), en presencia de una base, tal como *tert*-butóxido de potasio, o una mezcla de bases tales como *tert*-butóxido de potasio/*N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano y similares, a -80°C a 100°C, de modo preferente -78°C a 25°C durante 30 minutos a 100 horas, de modo preferente 1 hora a 24 horas.

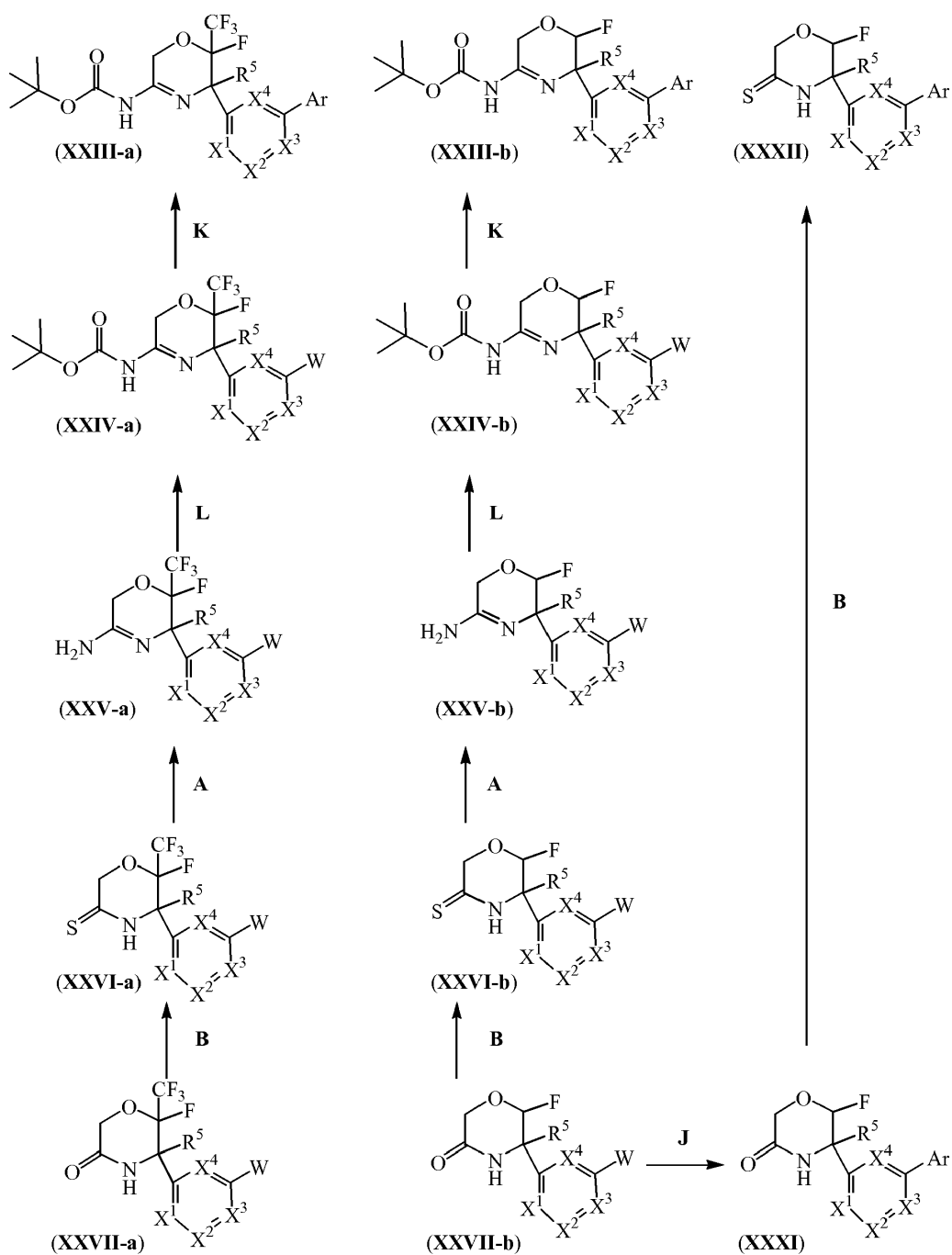
20 De modo adicional, los compuestos intermedios de Fórmula (XVIII-b) y (XX-b) en el esquema de reacción (15) se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios correspondientes de Fórmula (XVIII-a) y (XX-a), en los que W = Halo, siguiendo los procedimientos de acoplamiento de tipo Buchwald-Hartwig conocidos en la técnica, tales como los descritos en el esquema de reacción (13) (etapa de reacción D).

25 De modo adicional, los compuestos intermedios de Fórmula (XVII-b), (XVIII-b) y (XX-b) en el esquema de reacción (15) anterior, en los que R<sup>7</sup> = H, se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios correspondientes de Fórmula (XVII-c), (XVIII-c) y (XX-c) siguiendo los procedimientos de reducción de nitro a amino conocidos en la técnica, tales como los descritos en el esquema de reacción (13) (etapa de reacción E).

30 Los compuestos intermedios de Fórmula (XXII-a), (XXII-b) y (XXII-c), en los que Z<sup>1</sup> es un grupo *N*-protector adecuado tal como, por ejemplo el grupo *p*-metoxibencilo, se pueden preparar en general siguiendo los procedimientos tipo Strecker conocidos en la técnica descritos en la bibliografía.

#### Procedimiento experimental 16

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXIII-a), (XXIII-b) y (XXXII) se pueden preparar en general siguiendo las etapas de reacción que se muestran en el esquema de reacción (16) a continuación.



Esquema de Reacción 16

A: conversión de tioamida en amidina

B: conversión de amida en tioamida (tionación)

5 K: Acoplamiento de tipo Suzuki

L: Protección con N.Boc

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXIII-a) en el esquema de reacción (16) anterior se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXIV-a) con un ácido arilborónico o boronato de arilo apropiado en una reacción de tipo Suzuki (etapa de reacción K). Por lo tanto, los compuestos intermedios de Fórmula (XXIV-a) pueden reaccionar en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, etanol, o mezclas de disolventes inertes tales como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano/agua/etanol, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo,  $K_3PO_4$ ,  $Na_2CO_3$  o  $CS_2CO_3$  acuosos, un catalizador de

complejo de Pd tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) [CAS 72287-26-4] o diacetato de trans-bisdiciclohexilamina)paladio [DAPCy, CAS 628339-96-8] o tetraquistrifenilfosfina)paladio [CAS 14221-01-3] bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 80°C, por ejemplo, durante un período entre 2-20 horas o por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 130°C, por ejemplo, durante 10 minutos bajo irradiación de microondas.

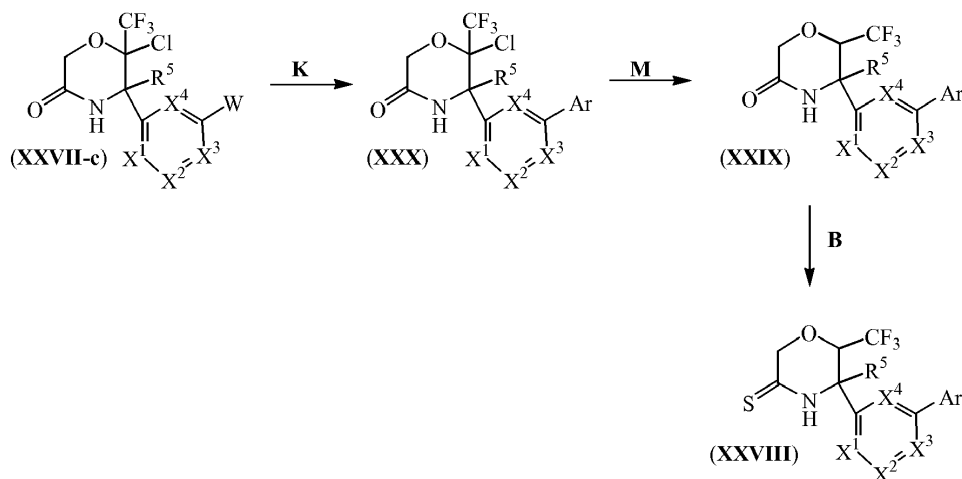
Los derivados de amidina en el esquema de reacción (16) anterior se pueden proteger con un grupo protector de N-Boc, siguiendo los procedimientos de N-protección conocidos en la técnica (etapa de reacción L). Dicha conversión se puede llevar a cabo de modo conveniente mediante el tratamiento de dichos compuestos intermedios de Fórmula (XXV-a) con dicarbonato de di-*tert*-butilo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, diisopropilamina, en una mezcla de disolventes inertes tales como, por ejemplo, 1,4-dioxano/agua, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 25°C, durante el tiempo requerido para consumir el material de partida.

Los derivados de tioamida en el esquema de reacción (16) anterior se pueden preparar a partir de los derivados de amida siguiendo los procedimientos de tionación conocidos en la técnica (etapa de reacción B). Dicha conversión se puede llevar a cabo de modo conveniente mediante el tratamiento de dichas amidinas con un agente de tionación tal como, por ejemplo, pentasulfuro de fósforo o 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano [reactivo de Lawesson, CAS 19172-47-5], en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano y similares, bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción entre 50-70°C, por ejemplo, durante 50-240 minutos.

Los derivados de amidina en el esquema de reacción anterior se pueden preparar de modo conveniente a partir de los derivados de tioamida correspondientes siguiendo los procedimientos de conversión de tioamida en amidina conocidos en la técnica (etapa de reacción A). Dicha conversión se puede llevar a cabo de modo conveniente mediante el tratamiento de dichas tioamidinas con una fuente de amoníaco tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o amoníaco acuoso, en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, agua o metanol y similares, bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción entre 60-80°C, por ejemplo, durante 6-24 horas.

#### Procedimiento experimental 17

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXVIII) se pueden preparar en general siguiendo las etapas de reacción que se muestran en el esquema de reacción (17) a continuación.



Esquema de Reacción 17

B: conversión de amida en tioamida (tionación)

K: acoplamiento de tipo Suzuki

M: hidrogenación

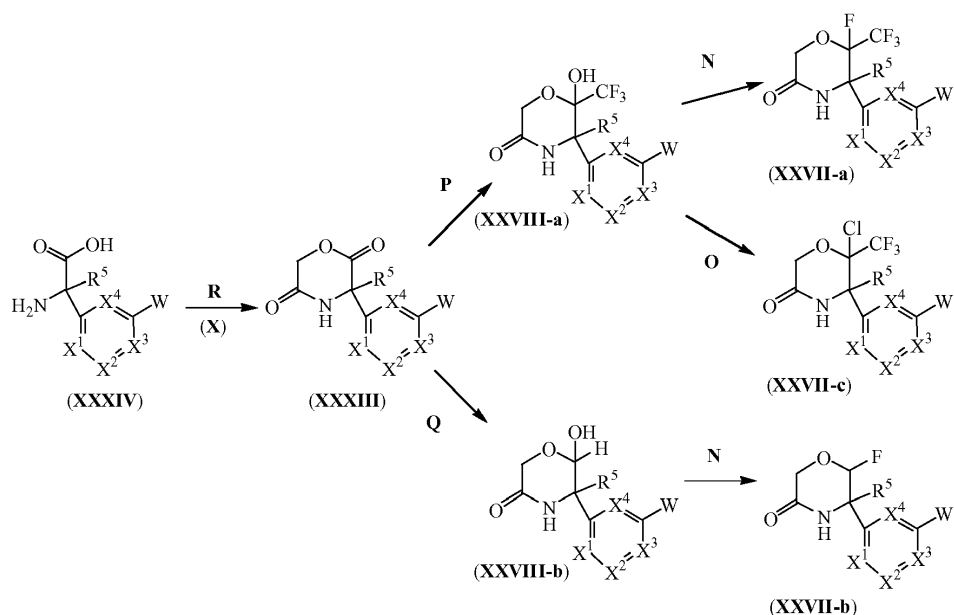
Los derivados de tioamida en el esquema de reacción (17) anterior se pueden preparar a partir de los derivados de amida siguiendo los procedimientos de tionación conocidos en la técnica (etapa de reacción B). Dicha conversión se puede llevar a cabo de modo conveniente mediante el tratamiento de dichas amidinas con un agente de tionación tal como, por ejemplo, pentasulfuro de fósforo o 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano [reactivo de Lawesson, CAS 19172-47-5], en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano y similares, bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción entre 50-70°C, por ejemplo, durante 50-240 minutos.

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXIX) se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios de Fórmula (XXVII-c) siguiendo los procedimientos de hidrogenación conocidos en la técnica (etapa de reacción M). Dicha conversión se puede llevar a cabo mediante el tratamiento del compuesto intermedio de Fórmula (XXX) con hidrógeno en presencia de acetato de potasio, un catalizador tal como, por ejemplo, Pd-C (10%), en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, metanol. La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno, a una temperatura adecuada, típicamente temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para lograr la finalización de la reacción, típicamente 1 hora.

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXX) en el esquema de reacción (17) anterior se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos intermedios de Fórmula (XXX) con un ácido arilborónico o boronato de arilo apropiado en una reacción de tipo Suzuki (etapa de reacción K). Por lo tanto, los compuestos intermedios de Fórmula (XXVII-c) pueden reaccionar con un ácido arilborónico o boronato de arilo en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, etanol, o mezclas de disolventes inertes tales como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano/agua/etanol, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuosos, un catalizador de complejo de Pd tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) [CAS 72287-26-4] o diacetato de trans-bisdiciclohexilamina)paldio [DAPCy, CAS 628339-96-8] o tetraquis(trifenilfosfina)paldio (0) [CAS 14221-01-3] bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 80°C, por ejemplo, durante un período de tiempo entre 2-20 horas o por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 130°C, por ejemplo, durante 10 minutos bajo irradiación de microondas.

Procedimiento experimental 18

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXVII-a), (XXVII-b) y (XXVII-c) se pueden preparar en general siguiendo las etapas de reacción que se muestran en el esquema de reacción (18) a continuación.



Esquema de Reacción 18

- N: fluoración
- O: cloración
- P: trifluorometilación
- Q: reducción
- R: ciclación

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXVII-a) y (XXVII-b) en el esquema de reacción (18) anterior se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de Fórmula (XXVIII-a) y (XXVIII-b) siguiendo los procedimientos de fluoración conocidos en la técnica (etapa de reacción N). Dicha conversión se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de los compuestos intermedios de Fórmula (XXVIII-a) y (XXVIII-b) en presencia de un agente de fluoración tal como, por ejemplo trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), en un disolvente inerte para la reacción

adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano. La mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 0°C, durante el tiempo requerido para lograr la finalización de la reacción, por ejemplo, 20-40 minutos.

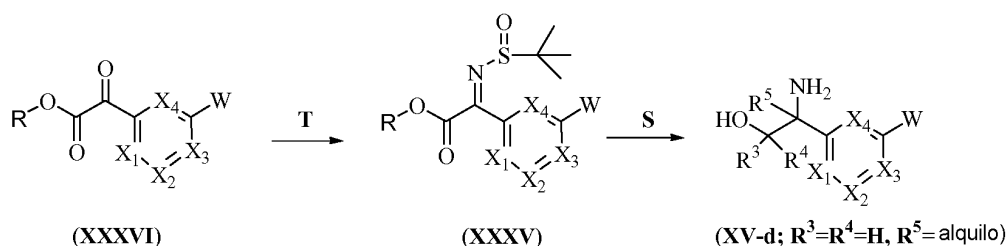
El compuesto intermedio de Fórmula (XXVII-c) en el esquema de reacción (18) anterior se puede preparar a partir de los compuestos intermedios de Fórmula (XXVIII-a) siguiendo los procedimientos de cloración conocidos en la técnica (etapa de reacción O). Dicha conversión se puede llevar a cabo mediante el tratamiento del compuesto intermedio de Fórmula (XXVII-a) con un agente de cloración adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, diclorometano. La mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 0°C, durante el tiempo requerido para lograr la finalización de la reacción, por ejemplo, 30-60 minutos.

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXVIII-a) del esquema de reacción (18) anterior se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios de Fórmula (XXXIII) siguiendo los procedimientos de trifluorometilación conocidos en la técnica (etapa de reacción P). Dicha conversión se puede llevar a cabo mediante el tratamiento del compuesto intermedio de Fórmula (XXIII) en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), con un agente de trifluorometilación tal como, por ejemplo, (trifluorometil)trimetil silano, en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para lograr la finalización de la reacción, por ejemplo, dos horas.

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXVIII-b) en el esquema de reacción (18) anterior se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios de Fórmula (XXXIII) siguiendo los procedimientos de reducción conocidos en la técnica (etapa de reacción Q). Dicha conversión se puede llevar a cabo mediante el tratamiento del compuesto intermedio de Fórmula (XXXIII) con un agente reductor tal como, por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, típicamente desde -78°C hasta temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para lograr la finalización de la reacción, por ejemplo, dos horas.

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXXIII) en el esquema de reacción (18) anterior se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios de Fórmula (XXXIV) siguiendo los procedimientos de ciclación de dos etapas conocidos en la técnica (etapa de reacción R). Dicha conversión se puede llevar a cabo en primer lugar mediante el tratamiento de los compuestos intermedios de Fórmula (XXXIV) con un compuesto intermedio de Fórmula (X) tal como, por ejemplo, cloruro de cloroacetilo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaOH, en una mezcla adecuada de disolventes inertes tales como, por ejemplo, agua y 1,4-dioxano o agua y THF. El pH de la mezcla de reacción se ajusta hasta un valor de pH adecuado, por ejemplo, 10-11, mediante la adición de una base adecuada tal como, por ejemplo, NaOH. La mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo, 0°C a 25°C, durante el tiempo requerido para lograr la finalización de la reacción, por ejemplo, 1-4 horas. El residuo bruto obtenido se puede ciclar posteriormente para dar el intermedio (XXXIII) mediante la adición de una base adecuada tal como, por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *N,N*-diisopropiletilamina o NaHCO<sub>3</sub>, en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo o DMF. La mezcla de reacción se agita bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 25°C a 80°C durante 2-24 horas o por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 140°C durante 15-30 minutos bajo irradiación de microondas. Esta conversión también se puede realizar en ausencia de una base en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo o DMF, a una temperatura adecuada, típicamente 40°C a 110°C, durante un periodo de, por ejemplo, 24-48 horas.

#### Procedimiento experimental 19



Esquema de Reacción 19

45 T: formación del sulfonilimino

S: adición de Grignard, seguido de reducción

El compuesto intermedio de Fórmula (XV-d) en el esquema de reacción (19) anterior, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son H y R<sup>5</sup> es alquilo de C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo, se puede preparar a partir de los compuestos intermedios de Fórmula (XXXV), en los que R es alquilo de C<sub>1-4</sub>, mediante la adición de Grignard seguida de la reducción del grupo carboxílico a la

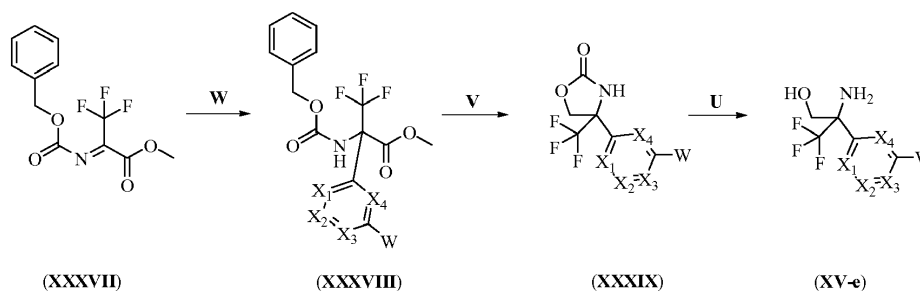
función alcohol correspondiente (etapa de reacción S). Dicha conversión se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de un compuesto intermedio de Fórmula (XXXV) con un reactivo de Grignard apropiado tal como, por ejemplo, bromuro de metilmagnesio, en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, THF. La mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo  $-10^{\circ}\text{C}$ , durante el tiempo requerido para lograr el consumo del material de partida, por ejemplo, una hora. Entonces se añade un agente reductor tal como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, y la mezcla de reacción se calienta lentamente hasta  $0^{\circ}\text{C}$  y se agita durante el tiempo requerido para lograr la finalización de la reacción de reducción, típicamente 1 hora.

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXXV) en el esquema de reacción (19) anterior se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXXVI) y *tert*-butil sulfamida (etapa de reacción T), en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, heptano, en presencia de tetraóxido de titanio bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a  $80^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo, durante un periodo de 2 horas.

En el esquema de reacción (19), R se define como alquilo de  $\text{C}_{1-4}$ , y todas las demás variables se definen como en la Fórmula (I),  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son H,  $\text{R}^5$  es alquilo de  $\text{C}_{1-3}$  o ciclopropilo, y W es halo.

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXXVI) se encuentran disponibles en el comercio, o se pueden sintetizar mediante procedimientos de reacción conocidos en la técnica.

#### Procedimiento experimental 20



Esquema de Reacción 20

- 20            U: hidrólisis  
               V: formación de la oxazolidinona  
               W: adición de Grignard

Los compuestos intermedios de Fórmula (XV-e) en el esquema de reacción (20) anterior, en los que  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son hidrógeno y  $\text{R}^5$  es  $\text{CF}_3$ , se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios de Fórmula (XXXIX) siguiendo las reacciones de hidrólisis conocidas en la técnica de la función carbamato (etapa de reacción U). Dicha conversión se puede llevar a cabo mediante el tratamiento del compuesto intermedio de Fórmula (XXXIX) con una base acuosa tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio (50% en agua), en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo etanol, a una temperatura adecuada, típicamente bajo reflujo durante el tiempo requerido para lograr la finalización de la reacción, por ejemplo, 24 horas.

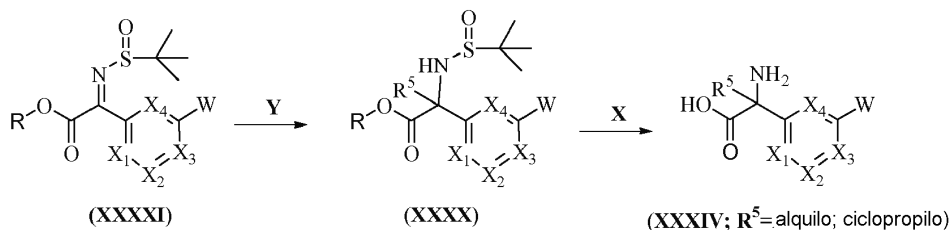
Los compuestos intermedios de Fórmula (XXXIX) en el esquema de reacción (20) anterior, en los que  $\text{R}^5$  es  $\text{CF}_3$ , se pueden preparar a partir del compuesto intermedio de Fórmula (XXXVIII) mediante la reducción del éster carboxílico seguida de ciclación bajo condiciones básicas (etapa de reacción V). Dicha conversión se puede llevar a cabo mediante el tratamiento del compuesto intermedio de Fórmula (XXXVIII) con un agente reductor tal como, por ejemplo hidruro de litio y aluminio, en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, THF. La mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo  $0^{\circ}\text{C}$ , durante el tiempo requerido para lograr el consumo del material de partida, por ejemplo, 24 horas. A continuación, después del tratamiento de la reacción, el material bruto se disuelve nuevamente en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo etanol, y se hidroliza con una base inorgánica acuosa tal como hidróxido de sodio a una temperatura adecuada, típicamente bajo reflujo, durante el tiempo requerido para lograr la finalización de la reacción, típicamente 1 hora.

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXXVIII) en el esquema de reacción (20) anterior se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios de Fórmula (XXXVII) siguiendo las reacciones de adición de Grignard conocidas en la técnica (etapa de reacción W). Dicha conversión se puede llevar a cabo mediante el tratamiento del compuesto intermedio de Fórmula (XXXVII) con un reactivo de Grignard de arilo adecuado tal como, por ejemplo, bromuro de 3-clorofenilmagnesio, en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, típicamente desde  $-78^{\circ}\text{C}$  hasta temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para lograr la finalización de la reacción, por ejemplo, dos horas.

En el esquema de reacción (20), todas las variables se definen como en la Fórmula (I),  $R^3$  y  $R^4$  son H,  $R^5$  es  $CF_3$ , y W es halo.

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXXVII) se encuentran disponibles en el comercio (por ejemplo, CAS 128970-26-3), o se pueden sintetizar siguiendo los procedimientos de la bibliografía conocidos en la técnica.

#### 5 Procedimiento experimental 21



Esquema de Reacción 21

X: hidrólisis del éster y eliminación del grupo sulfinilo

Y: adición de Grignard

- 10 El compuesto intermedio de Fórmula (XXXIV) en el esquema de reacción (21) anterior, en el que  $R^5$  es alquilo de  $C_{1-3}$  o ciclopropilo, se puede preparar a partir de los compuestos intermedios de Fórmula (XXXX), en los que R se define como alquilo de  $C_{1-4}$ , mediante las reacciones de hidrólisis conocidas en la técnica de la función éster carboxílico, seguido de la eliminación del grupo sulfinilo (etapa de reacción X). Dicha conversión se puede llevar a cabo mediante el tratamiento del intermedio de Fórmula (XXXX) con una base acuosa tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio (1 M en agua) en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, metanol, a una temperatura adecuada, típicamente bajo reflujo durante el tiempo requerido para lograr la finalización de la reacción, por ejemplo, 4 horas. Entonces, la eliminación del grupo sulfinilo se lleva a cabo mediante la adición de un disolvente inerte adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, a temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para lograr la finalización de la reacción, por ejemplo, 30 minutos.

- 25 El compuesto intermedio de Fórmula (XXXX) en el esquema de reacción (21) anterior, en el que  $R^5$  es alquilo de  $C_{1-3}$  o ciclopropilo, se puede preparar a partir de los compuestos intermedios de Fórmula (XXXXI) mediante la adición de Grignard (etapa de reacción Y). Dicha conversión se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de un compuesto intermedio de Fórmula (XXXXI) con un reactivo de Grignard apropiado tal como, por ejemplo, bromuro de ciclopropilmagnesio, en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, diclorometano. La mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo  $-40^\circ C$ , durante el tiempo requerido para lograr el consumo del material de partida, por ejemplo, una hora.

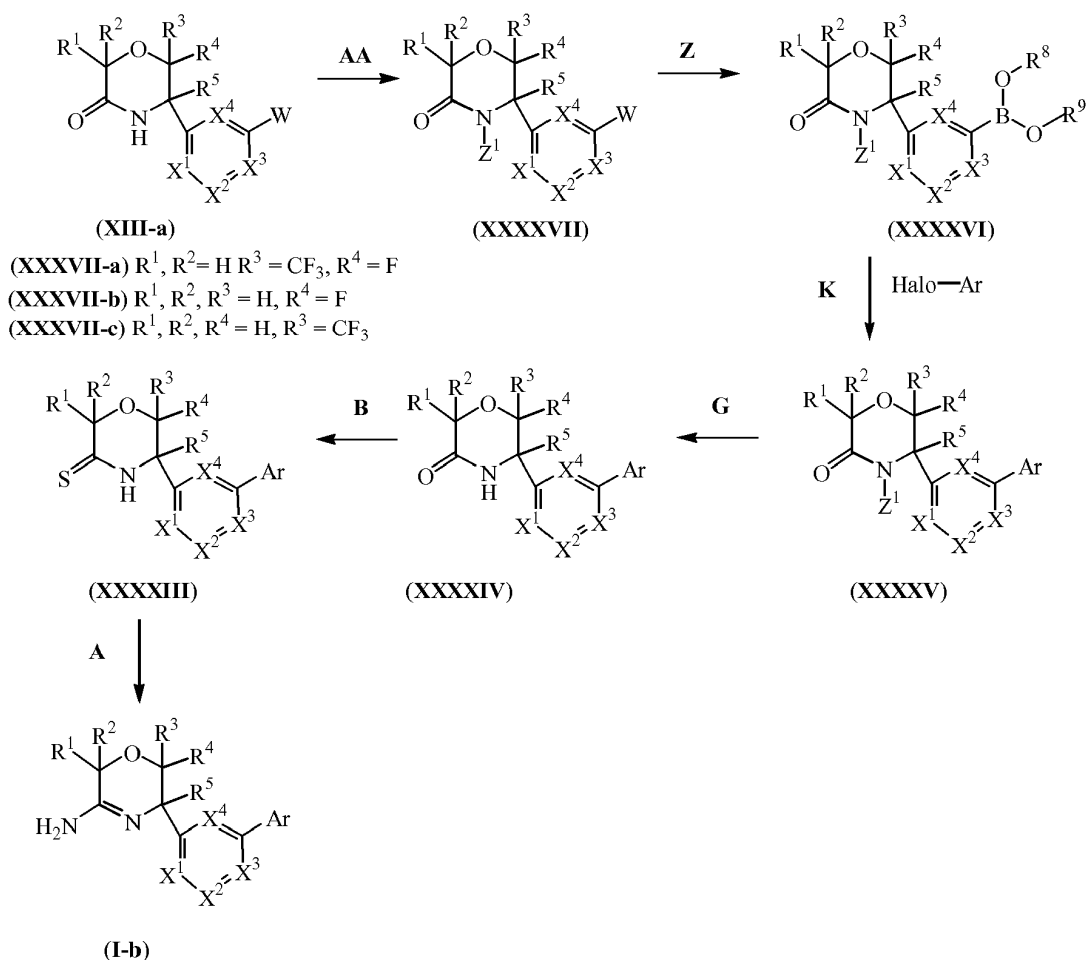
En el esquema de reacción (21), R se define como alquilo de  $C_{1-4}$ , y todas las demás variables se definen como en la Fórmula (I),  $R^5$  es alquilo de  $C_{1-3}$  o ciclopropilo, y W es halo.

- 30 Los compuestos intermedios de Fórmula (XXXXI) se pueden sintetizar siguiendo los procedimientos conocidos en la técnica, tales como los descritos en el esquema de reacción (19) (etapa de reacción T).

#### Procedimiento experimental 22

Los compuestos de Fórmula (I-b) se pueden preparar en general siguiendo las etapas de reacción que se muestran en el esquema de reacción (22) a continuación.





Esquema de Reacción 22

A: conversión de tioamida en amidina

B: conversión de amida en tioamida (tionación)

5 G: desprotección de la amida

K: acoplamiento de tipo Suzuki

Z: conversión de haluro en éster de boronato

AA: protección de la amida

10 Los compuestos de Fórmula (I-b) se pueden preparar a partir de un intermedio de Fórmula (XXXIV) mediante el procedimiento de dos etapas (etapas A y B) tal como se describe en los procedimientos experimentales 9 (etapa B) y 1 (etapa A).

15 Los compuestos intermedios de Fórmula (XXXIV) en el esquema de reacción (22) anterior se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de Fórmula (XXXV), en el que  $Z^1$  es un grupo protector de amida adecuado tal como, por ejemplo, el grupo *p*-metoxibencilo, siguiendo los procedimientos de *N*-desprotección conocidos en la técnica de amidas, tales como los descritos en el esquema de reacción (14) (etapa de reacción G).

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXXV) en el esquema de reacción (22) anterior se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de Fórmula (XXXVI) con un haluro de arilo apropiado siguiendo los procedimientos de acoplamiento de tipo Suzuki conocidos en la técnica, tales como los descritos en el esquema de reacción (16) (etapa de reacción K).

20 Los compuestos intermedios de Fórmula (XXXVI) en el esquema de reacción (22) anterior se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de Fórmula (XXXVII) siguiendo los procedimientos de conversión de haluro en éster de boronato conocidos en la técnica (etapa de reacción Z). Dicha conversión se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de un compuesto intermedio de Fórmula (XXXVII) con, por ejemplo, un tetra(alcoxo)diboro tal como,

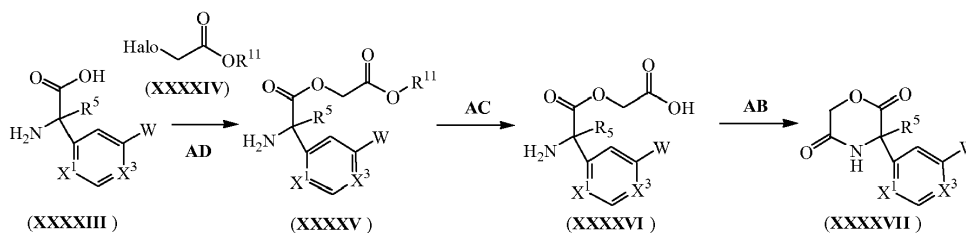
por ejemplo, bis(pinacolato)diboro [CAS 73183-34-3], en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, o mezclas de disolventes inertes tales como, por ejemplo, DMF y 1,4-dioxano, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, KOAc, un catalizador de complejo de Pd tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio(II) [CAS 72287-26-4], bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 150°C, por ejemplo, durante 20 minutos bajo irradiación de microondas.

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXXXVII) en el esquema de reacción (22) anterior, en los que  $Z^1$  es un grupo protector de amida adecuado tal como, por ejemplo, el grupo *p*-metoxibencilo, se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de Fórmula (XIII-a), (XXXVII-a), (XXXVII-b) o (XXVII-c) siguiendo los procedimientos de protección de amida de amidas conocidos en la técnica (etapa de reacción AA). Dicha conversión se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de un compuesto intermedio de Fórmula (XIII-a) con un grupo protector de *N*-PMB tal como, por ejemplo, cloruro de 4-metoxibencilo, en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, DMF, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, a temperatura ambiente durante el tiempo requerido para lograr la finalización de la reacción, por ejemplo, 3 horas.

En el esquema de reacción (22), todas las variables se definen como en la Fórmula (I),  $R^5$  es alquilo de  $C_{1-3}$  o ciclopropilo, y W es halo.

#### Procedimiento experimental 23

Un intermedio de Fórmula (XXXIII), en el que  $X^2$  y  $X^4$  son CH, y en el que  $X^1$  o  $X^3$  es N y el otro es CH, nombrado por la presente intermedio de Fórmula (XXXXVII), se puede preparar en general siguiendo las etapas de reacción que se muestran en el esquema de reacción (23) a continuación.



Esquema de Reacción 23

AB: ciclación

AC: hidrólisis

AD: alquilación

Un intermedio de Fórmula (XXXXVII) en el esquema de reacción (23) anterior se puede preparar a partir de un intermedio de Fórmula (XXXXVI) siguiendo los procedimientos de ciclación conocidos en la técnica (etapa de reacción AB). Dicha conversión se puede llevar a cabo mediante el tratamiento del intermedio de Fórmula (XXXXVI) con un agente de condensación apropiado tal como, por ejemplo hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio [HATU, CAS 148893-10-1] o cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio [DMTMM, CAS 3945-69-5], en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, a una temperatura adecuada, típicamente temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para lograr la finalización de la reacción, por ejemplo, 15-60 minutos.

Un intermedio de Fórmula (XXXXVI) en el esquema de reacción (23) anterior, en el que  $X^1$  o  $X^3$  es N y el otro es CH, se puede preparar a partir de un intermedio de Fórmula (XXXXV), en el que  $R^{11}$  se define como un grupo alquilo o bencilo tal como, por ejemplo, un grupo *tert*-butilo, siguiendo los procedimientos de hidrólisis conocidos en la técnica de la función éster (etapa de reacción AC). Dicha conversión se puede llevar a cabo mediante el tratamiento del intermedio de Fórmula (XXXXV) con un ácido apropiado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura adecuada, típicamente a temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para lograr la finalización de la reacción, por ejemplo, 15-60 minutos.

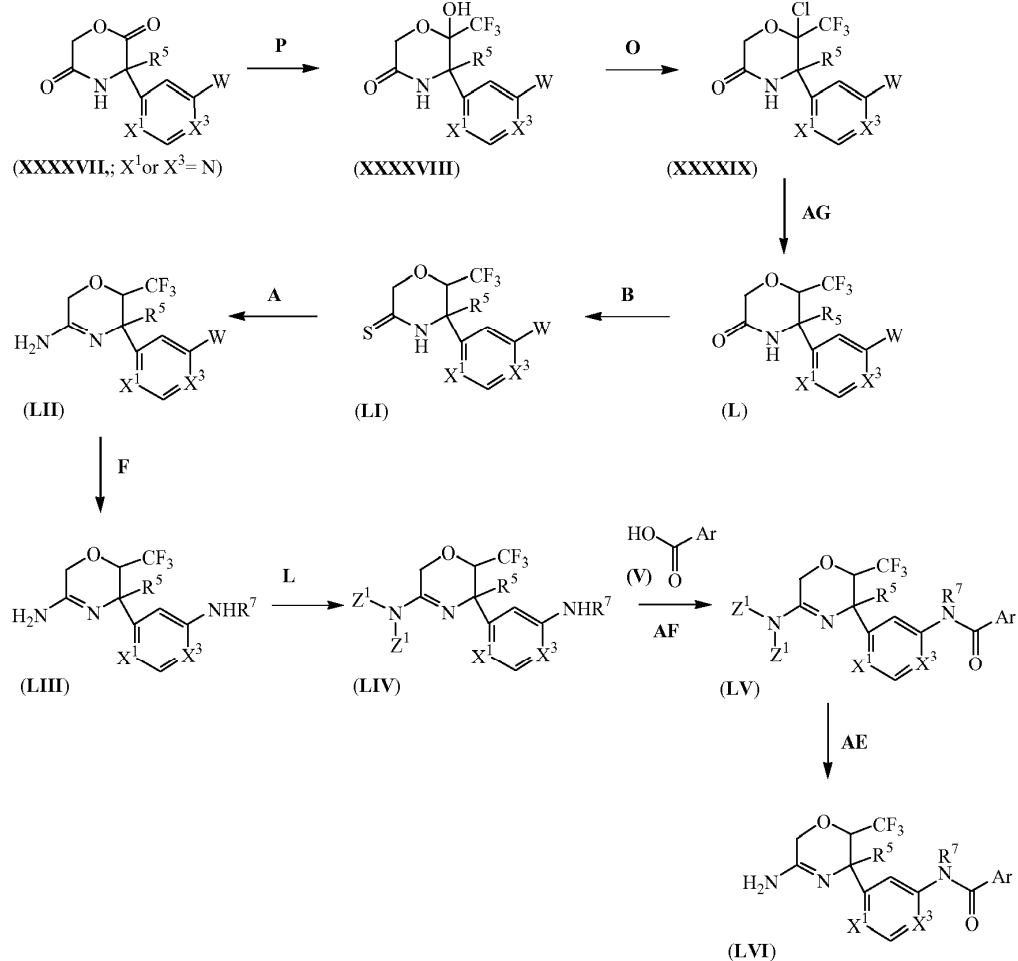
Un intermedio de Fórmula (XXXXV) en el esquema de reacción (23) anterior, en el que  $X^1$  o  $X^3$  es N y el otro es CH, se puede preparar a partir del intermedio correspondiente de Fórmula (XXXXIII) siguiendo los procedimientos de alquilación conocidos en la técnica de la función ácido (etapa de reacción AD). Dicha conversión se puede llevar a cabo de modo conveniente mediante el tratamiento del intermedio de Fórmula (XXXXIII) con un intermedio de Fórmula (XXXXIV) tal como, por ejemplo, cloroacetato de *tert*-butilo, en presencia de una base tal como, por ejemplo,  $K_2CO_3$  o  $CS_2CO_3$ , y un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo o

DMF. La mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, típicamente a temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para lograr la finalización de la reacción, por ejemplo, 2-6 horas.

En el esquema de reacción (23), todas las variables se definen como en la Fórmula (I), y X<sup>1</sup> o X<sup>3</sup> es N y el otro es CH. R<sup>11</sup> puede ser alquilo de C<sub>1-6</sub> o bencilo.

5 Procedimiento experimental 24

Los compuestos de Fórmula (LVI), en los que X<sup>1</sup> o X<sup>3</sup> es N y el otro es CH, se pueden preparar en general siguiendo las etapas de reacción que se muestran en el esquema de reacción (24) a continuación.



Esquema de Reacción 24

- 10 A: conversión de tioamida en amidina  
 AE: desprotección de N-Boc  
 AF: acoplamiento de la amida  
 AG: deshalogenación reductora  
 F: conversión de halo en amina (cuando R<sup>7</sup> es H, W = halo)
- 15 B: conversión de amida en tioamida (tionación)  
 L: protección con N-Boc  
 P: trifluorometilación  
 O: cloración

5 Los compuestos de Fórmula (LVI) en el esquema de reacción (24) anterior se pueden preparar a partir de un intermedio de Fórmula (LV), en el que Z<sup>1</sup> es un grupo protector de amidina adecuado tal como, por ejemplo, el grupo *N*-Boc, siguiendo los procedimientos de *N*-desprotección conocidos en la técnica (etapa de reacción AE). Dicha conversión se puede llevar a cabo de modo conveniente mediante el tratamiento del intermedio de Fórmula (LV) en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, en un disolvente inerte para la reacción adecuado, por ejemplo diclorometano, a temperatura ambiente, por ejemplo, durante 15 minutos a 2 horas.

10 Un intermedio de Fórmula (LV) en el esquema de reacción (24) anterior se puede preparar a partir de un intermedio de Fórmula (LIV) siguiendo los procedimientos de acoplamiento conocidos en la técnica (etapa de reacción AF). Dicha conversión se puede llevar a cabo de modo conveniente haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (LIV) con un intermedio de Fórmula (V), en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, metanol, en presencia de un agente de condensación tal como, por ejemplo, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio [DMTMM, CAS 3945-69-5], a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 25°C, durante el tiempo requerido para consumir el material de partida, por ejemplo, 2-6 horas.

15 Un intermedio de Fórmula (LIV) en el esquema de reacción (24) anterior, en el que Z<sup>1</sup> es un grupo protector de amidina adecuado tal como, por ejemplo, el grupo *N*-Boc, se puede preparar a partir de los compuestos intermedios de Fórmula (LIII) siguiendo los procedimientos de *N*-protección conocidos en la técnica (etapa de reacción L). Dicha conversión se puede llevar a cabo de modo conveniente mediante el tratamiento de dichos compuestos intermedios de Fórmula (LIII) con un grupo *N*-protector adecuado tal como, por ejemplo, dicarbonato de di-*tert*-butilo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina o trietilamina, en un disolvente inerte adecuado tal como THF, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 25°C, durante el tiempo requerido para consumir el material de partida.

20 Un intermedio de Fórmula (LIII) en el esquema de reacción (24) anterior se puede preparar a partir de un intermedio de Fórmula (L), en el que W es halo, mediante el procedimiento de tres etapas (etapas F, A y B), tal como se describe en los procedimientos experimentales 13 (etapa F), 9 (etapa B) y 1 (etapa A).

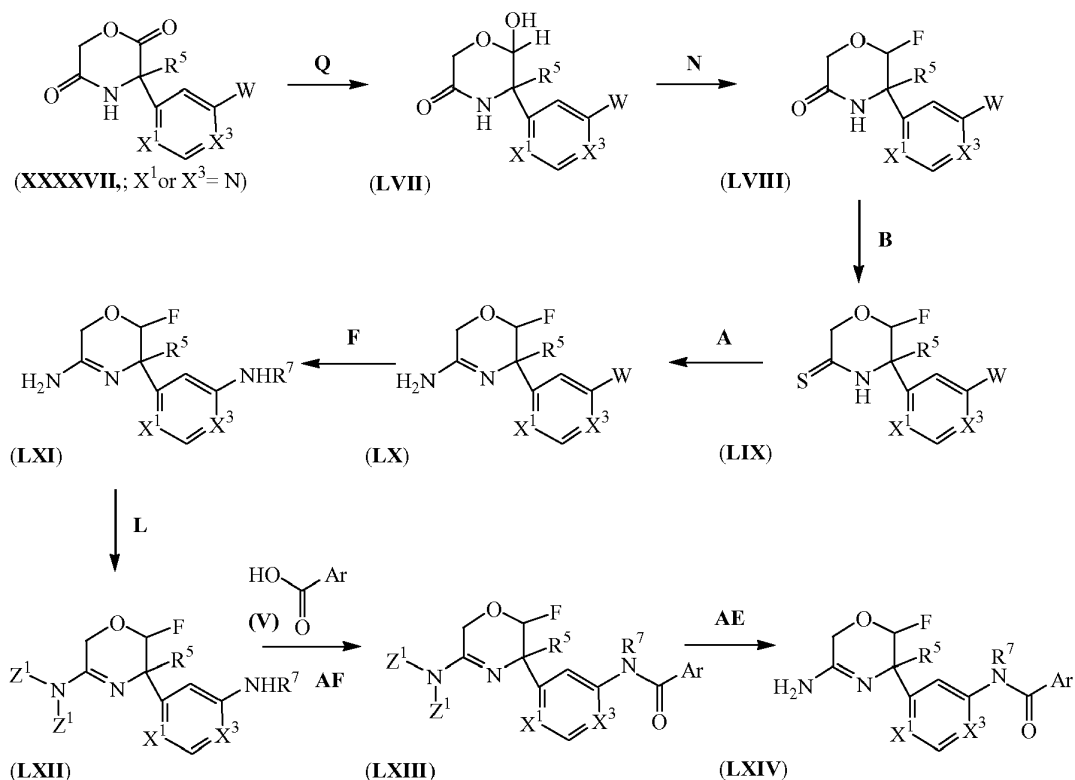
25 Un intermedio de Fórmula (L) en el esquema de reacción (24) anterior se puede preparar a partir de un intermedio de Fórmula (XXXXIX) siguiendo los procedimientos de deshalogenación reductora conocidos en la técnica (etapa de reacción AG). Dicha conversión se puede llevar a cabo mediante el tratamiento del intermedio de Fórmula (XXXXIX) con un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, polvo de cinc y ácido acético, a una temperatura adecuada, por ejemplo 80°C, durante el tiempo requerido para lograr la finalización de la reacción, por ejemplo, 1-12 horas.

30 Un intermedio de Fórmula (XXXXIX) en el esquema de reacción (24) anterior se puede preparar a partir de un intermedio de Fórmula (XXXXVII), mediante el procedimiento de dos etapas (etapas P y O), tal como se describe en el procedimiento experimental 17 (etapas P y O).

En el esquema de reacción (24), todas las variables se definen como en la Fórmula (I), y X<sup>1</sup> o X<sup>3</sup> es N y el otro es CH.

35 Procedimiento experimental 25

Los compuestos de Fórmula (LXIV), en los que X<sup>1</sup> o X<sup>3</sup> es N y el otro es CH, se pueden preparar en general siguiendo las etapas de reacción que se muestran en el esquema de reacción (25) a continuación.



Esquema de Reacción 25

A: conversión de tioamida en amidina

AE: desprotección de N-Boc

5 AF: acoplamiento de la amida

F: conversión de halo en amina (cuando R<sup>7</sup> es H, W = halo)

B: conversión de amida en tioamida (tionación)

L: protección con N-Boc

N: fluoración

10 Q: reducción

Los compuestos de Fórmula (LXIV) en el esquema de reacción (25) anterior se pueden preparar a partir de un intermedio de Fórmula (LXI) mediante el procedimiento de tres etapas (etapas AD, AE y L), tal como se describe en el procedimiento experimental 24 (etapas AE, AF y L).

15 Un intermedio de Fórmula (LXI) en el esquema de reacción (25) anterior se puede preparar a partir de un intermedio de Fórmula (LVIII), en el que W es halo, mediante el procedimiento de tres etapas (etapas F, A y B), tal como se describe en los procedimientos experimentales 13 (etapa F), 9 (etapa B) y 1 (etapa A).

Un intermedio de Fórmula (LVIII) en el esquema de reacción (25) anterior se puede preparar a partir de un intermedio de Fórmula (XXXXVIII), mediante el procedimiento de dos etapas (etapas N y Q), tal como se describe en el procedimiento experimental 18 (etapas N y Q).

20 En el esquema de reacción (25), todas las variables se definen como en la Fórmula (I), y X<sup>1</sup> o X<sup>3</sup> es N y el otro es CH.

#### FARMACOLOGÍA

25 Los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos inhiben BACE, y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve (MCI), senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia

con infartos múltiples, síndrome de Down, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide.

5 La invención se refiere a un compuesto según la Fórmula general (I), una forma estereoisomérica del mismo, o una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso como un medicamento.

10 La invención se refiere también a un compuesto según la Fórmula general (I), una forma estereoisomérica del mismo, o una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en tratamiento o prevención de enfermedades o condiciones seleccionadas del grupo que consiste en EA, MCI, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia con infartos múltiples, síndrome de Down, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide.

La invención se refiere también al uso de un compuesto según la Fórmula general (I), una forma estereoisomérica del mismo o una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de cualquiera de las condiciones de enfermedad mencionadas anteriormente.

15 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 formulación de dosificación farmacéutica individual la cual 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 separada. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) y un agente terapéutico pueden administrarse al paciente en conjunto en una composición de dosificación oral individual tal como un comprimido o cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas.

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

25 La presente invención proporciona también composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las cuales la inhibición de la beta-secretasa es beneficiosa, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la Fórmula (I), y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 Aunque es posible que el ingrediente activo sea administrado solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. En consecuencia, la presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. El vehículo o el diluyente deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no dañinos para sus receptores.

35 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de farmacia. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto particular, en la forma de base o la forma de sal de adición, como el ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se presentan de modo deseable en forma de dosificación unitaria conveniente, preferiblemente, para la administración sistémica, tal como la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica, tal como mediante inhalación, una pulverización nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similares. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se pueden emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de las preparaciones líquidas orales, tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad en la administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se usan obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprenderá por lo general agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, auxiliares para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente que mejora la penetración y/o un agente humectable adecuado, de modo opcional combinado con los aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos los cuales no causen ningún efecto dañino significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel, y/o pueden ser provechosos para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversos modos, por ejemplo, como un parche transdérmico, como unción dorsal puntual o como un ungüento.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones en la presente, se refiere a las unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobrecitos de polvo, obleas, disoluciones inyectables o suspensiones, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de Fórmula (I) usado, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el sexo, el grado del trastorno y la condición física general del paciente particular, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, tal como es bien sabido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad efectiva diaria se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado, y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá de 0,05 a 99% en peso, preferiblemente de 0,1 a 70% en peso, más preferiblemente de 0,1 a 50% en peso del ingrediente activo, y de 1 a 99,95% en peso, preferiblemente de 30 a 99,9% en peso, más preferiblemente de 50 a 99,9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Los presentes compuestos se pueden usar para la administración sistémica, tal como la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica, tal como mediante inhalación, un pulverizador nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similares. Los compuestos se administran de modo preferente por vía oral. La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto usado particular según la Fórmula (I), la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el sexo, el grado del trastorno y la condición física general del paciente particular, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, tal como es bien sabido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria efectiva se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

La cantidad de un compuesto de Fórmula (I) que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo de administración particular. Sin embargo, como una guía general, las dosis unitarias convenientes para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, de modo preferente, entre 0,1 mg hasta aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida se encuentra entre 1 mg hasta aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida se encuentra entre 1 mg hasta aproximadamente 300 mg. La dosis unitaria incluso más preferida se encuentra entre 1 mg hasta aproximadamente 100 mg. Dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 ó 6 veces al día, pero de modo preferente 1 ó 2 veces al día, de modo que la dosificación total para un adulto de 70 kilogramos se encuentre en la escala de 0,001 hasta aproximadamente 15 mg por kilogramo de peso del sujeto por administración. Una dosificación preferida es 0,01 hasta aproximadamente 1,5 mg por kilogramo de peso del sujeto por administración, y dicha terapia puede extenderse durante una cantidad de semanas o meses, y en algunos casos, años. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del individuo que se está tratando; el tiempo y la vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se han administrado anteriormente; y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a la terapia, tal como es bien sabido por los expertos en la técnica.

Una dosificación típica puede ser una de 1 mg hasta aproximadamente 100 mg por comprimido o 1 mg hasta aproximadamente 300 mg tomados una vez al día, o múltiples veces por día, o una cápsula o comprimido de liberación determinada tomado una vez al día y que contiene un contenido proporcionalmente más alto de ingrediente activo. El efecto de liberación en el tiempo se puede obtener mediante los materiales de la cápsula que se disuelven a diferentes valores de pH, mediante cápsulas que se liberan lentamente por presión osmótica, o mediante cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estas escalas en algunos casos, como será evidente para los expertos en la técnica. Adicionalmente, se observa que el médico clínico o el médico tratante sabrán cómo y cuándo comenzar, interrumpir, ajustar o finalizar la terapia en conjunto con la respuesta del paciente individual.

Para las composiciones, métodos y equipos proporcionados anteriormente, el experto en la técnica entenderá que los compuestos preferidos para su uso en cada uno son aquellos compuestos que se citan como preferidos anteriormente. Incluso los compuestos adicionalmente preferidos para las composiciones, métodos y equipos, son aquellos compuestos proporcionados en los ejemplos no limitativos a continuación.

PARTE EXPERIMENTAL

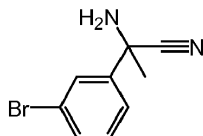
En lo sucesivo, el término "p.f." significa punto de fusión, "ac." significa acuoso/a, "m.r." significa mezcla de reacción, "r.t." significa temperatura ambiente, "DIPEA" significa *N,N*-diisopropiletilamina, "DIPE" significa éter diisopropílico, "THF" significa tetrahidrofurano, "DMF" significa dimetilformamida, "DCM" significa diclorometano, "EtOH" significa etanol, "EtOAc" significa acetato de etilo, "AcOH" significa ácido acético, "iPrOH" significa isopropanol, "iPrNH<sub>2</sub>" significa isopropilamina, "MeCN" significa acetonitrilo, "MeOH" significa metanol, "Pd(OAc)<sub>2</sub>" significa diacetato de paladio(II), "rac" significa racémico/a, "sat." significa saturado/a, "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos, "SFC-MS" significa cromatografía de fluidos supercríticos/espectrometría de masas, "LC-MS" significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas, "GCMS" significa cromatografía de gases/espectrometría de masas, "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alto rendimiento, "RP" significa fase inversa, "UPLC" significa cromatografía de líquidos de ultra rendimiento, "R<sub>t</sub>" significa tiempo de retención (en minutos), "[M+H]<sup>+</sup>" significa la masa protonada de la base libre del compuesto, "DAST" significa trifluoruro de dietilaminoazufre, "DMTMM" significa cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, "HATU" significa hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, "Xantphos" significa (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis[difenilfosfina], "TBAT" significa trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "Et<sub>2</sub>O" significa éter dietílico y "DMSO" significa dimetilsulfóxido.

Para los intermedios clave, así como para algunos compuestos finales, la configuración absoluta de los centros quirales (indicada como *R* y/o *S*) se estableció mediante la comparación con las muestras de la configuración conocida, o el uso de técnicas analíticas adecuadas para la determinación de la configuración absoluta, tal como VCD (dicroísmo circular vibracional) o cristalografía de rayos X.

20 A. Preparación de los intermedios

### Ejemplo A1

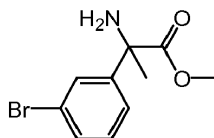
Preparación del **intermedio 1**: rac-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propionitrilo



25 Se añadió cianuro de trimetilsililo (20 g, 200 mmoles) a una disolución agitada de 3-bromoacetofenona (20 g, 100 mmoles) y NH<sub>4</sub>Cl (11 g, 200 mmoles) en NH<sub>3</sub>/MeOH (400 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Después el disolvente se evaporó *a vacío*, y el residuo se recogió en EtOAc (100 ml). El sólido se filtró, y el filtrado se evaporó *a vacío* para producir **intermedio 1** (20 g, 86% de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

### Ejemplo A2

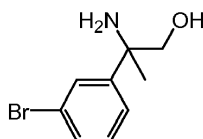
30 Preparación del **intermedio 2**: éster metílico del ácido rac-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propiónico



35 El **intermedio 1** (20 g, 88,9 mmoles) se disolvió en HCl/MeOH (500 ml), y la mezcla se puso a reflujo durante 4 días. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas acuosas combinadas se basificaron con disolución acuosa de amoníaco hasta pH 8 y se extrajeron con EtOAc (5 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y los disolventes se evaporaron *a vacío* para producir rac-intermedio 2 (10,6 g, 46% de rendimiento) como un aceite.

### Ejemplo A3

Preparación del **intermedio 3**: rac-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propan-1-ol



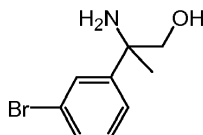
40 Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (1 M en THF; 22 ml, 22 mmoles) a una disolución agitada de **intermedio 2** (7,5 g, 29,1 mmoles) en THF (200 ml) a -15°C. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta 0°C durante 1 hora. Después se añadió más THF (150 ml), y se añadió gota a gota Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sat. hasta que no se formó más hidrógeno. Después se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente. La



mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas, se enjuagó con THF, y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para producir **intermedio 3** (5,70 g, 85% de rendimiento) como un aceite.

#### 5 Ejemplo A4

Preparación del **intermedio 4**: (R)-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propan-1-ol

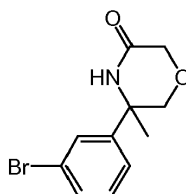


Una muestra del **intermedio 3** (15,4 g) se separó en los enantiómeros correspondientes mediante SFC preparativa sobre (Chiralpak® Daicel AD x 250 mm). Fase móvil (CO<sub>2</sub>, MeOH con 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) para producir **intermedio 4** (7,21 g, 40% de rendimiento).

$\alpha_D$ : -14,9° (589 nm, c 0,2946% p/v, MeOH, 20°C).

#### Ejemplo A5

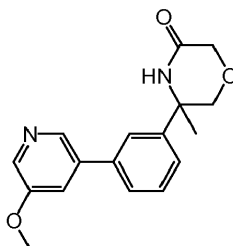
Preparación del **intermedio 5**: rac-5-(3-bromo-fenil)-5-metil-morfolin-3-ona



15 Se añadió gota a gota cloruro de cloro-acetilo (0,55 ml, 6,95 mmoles) a una disolución agitada de **intermedio 3** (1,6 g, 6,95 mmoles) en THF (60 ml) y diisopropiletilamina (1,44 ml, 8,34 mmoles) a -78°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C. Después se añadió *tert*-butóxido de potasio (1,95 g, 17,38 mmoles), y la mezcla se agitó a -15°C y se dejó calentar hasta 0°C durante 90 minutos. La mezcla se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se trituró con Et<sub>2</sub>O, se filtró y se secó para producir **intermedio 5** (1,65 g, 88% de rendimiento) como un sólido blanco.

#### Ejemplo A6

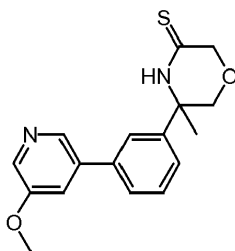
Preparación del **intermedio 6**: rac-5-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-5-metil-morfolin-3-ona



25 Se añadieron 1,4-dioxano (15 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat. (5 ml) a una mezcla de **intermedio 5** (0,5 g, 1,85 mmoles), 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridina (0,87 g, 3,70 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,214 g, 0,185 mmoles). La mezcla se agitó y se inundó con N<sub>2</sub> durante unos pocos minutos y después se calentó a 80°C durante 2 h. Tras enfriar la mezcla, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 4/96). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para producir **intermedio 6** (0,51 g, 92% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

#### Ejemplo A7

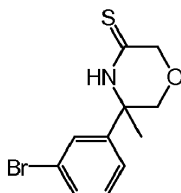
Preparación del **intermedio 7**: rac-5-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-5-metil-morfolin-3-tiona



Se añadió THF (15 ml) a una mezcla de **intermedio 6** (0,5 g, 1,56 mmoles) y pentasulfuro de fósforo (0,3 g, 1,35 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50°C durante 60 minutos. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió piridina (10 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró sobre algodón, el residuo sólido se trituró con una mezcla de DCM y MeOH, y se filtró sobre algodón. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH/DCM 0/100 hasta 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **intermedio 7** (0,4 g, 82% de rendimiento) como un sólido.

#### Ejemplo A8

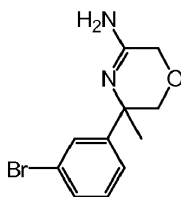
Preparación del **intermedio 8**: rac-5-(3-bromo-fenil)-5-metil-morfolin-3-tiona



Se añadió THF (40 ml) a una mezcla de **intermedio 5** (1,14 g, 3,92 mmoles) y pentasulfuro de fósforo (0,704 g, 3,17 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50°C durante 50 minutos. Después la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró sobre algodón y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **intermedio 8** (1,05 g, 93% de rendimiento) como un sólido amarillo.

#### Ejemplo A9

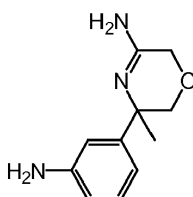
Preparación del **intermedio 9**: sal de trifluoroacetato de rac-5-(3-bromo-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina



Se agitaron **intermedio 8** (0,205 g, 0,716 mmoles) y disolución acuosa de amoníaco al 32% (12 ml) en un tubo cerrado herméticamente a 60°C durante 4 horas. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. Se añadieron DCM (15 ml) y TFA (0,25 ml), se mezclaron y se evaporaron. A este residuo, se añadieron Et<sub>2</sub>O y heptano, y se evaporó. Se añadió DIPE, se sometió a ultrasonidos y después se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado blanco se filtró y se lavó con DIPE y se secó para producir **intermedio 9** (0,19 g, 69% de rendimiento) como un sólido blanco.

#### Ejemplo A10

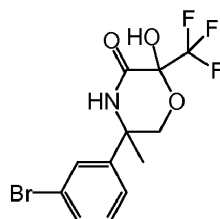
Preparación del **intermedio 10**: rac-5-(3-amino-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina



Se añadió tolueno (1,5 ml) a una mezcla de **intermedio 9** (0,05 g, 0,13 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,012 g, 0,013 mmoles), rac-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (0,024 g, 0,04 mmoles) y terc-butóxido de sodio (0,031 g, 0,326 mmoles) en un tubo cerrado herméticamente y bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se inundó con nitrógeno durante unos pocos minutos, y después se añadió benzofenona imina (0,028 ml, 0,17 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 7 horas. Tras enfriar, se añadió una mezcla de HCl 1N/THF (1/1,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. y se extrajo con DCM/EtOH 9/1 (10 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 8/92). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para producir **intermedio 10** (0,012 g, 45% de rendimiento) como un aceite.

#### Ejemplo A11

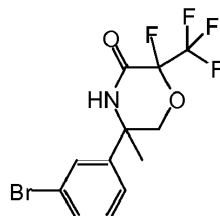
Preparación del **intermedio 11**: rac-5-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-5-metil-2-trifluorometil-morfolin-3-ona



Se añadió trifluoropiruvato de etilo (0,59 ml, 4,48 mmoles) a una disolución agitada de **intermedio 4** (1,33 g, 5,77 mmoles) en DIPE (5 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 70°C para dar un producto semicristalino. Se añadió DIPE (15 ml), y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para producir **intermedio 11** (1,083 g, 68% de rendimiento) como cristales blancos.

#### Ejemplo A12

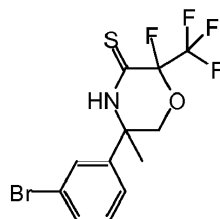
Preparación del **intermedio 12**: rac-5-(3-bromo-fenil)-2-fluoro-5-metil-2-trifluorometil-morfolin-3-ona



Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,45 ml, 3,66 mmoles) a una suspensión agitada de **intermedio 11** (1,08 g, 3,05 mmoles) en DCM (8 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se vertió en una mezcla de hielo y NaHCO<sub>3</sub> sat. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para producir **intermedio 12** (0,91 g, 85% de rendimiento) como cristales beige.

#### Ejemplo A13

Preparación del **intermedio 13**: rac-5-(3-bromo-fenil)-2-fluoro-5-metil-2-trifluorometil-morfolin-3-tiona

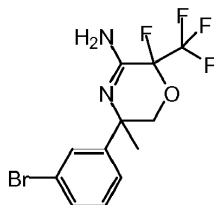


Se añadió reactivo de Lawesson (1,23 g, 3,03 mmoles) a una suspensión agitada de **intermedio 12** (0,9 g, 2,53 mmoles) en tolueno (10 ml) a -78°C. Después, la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se diluyó en DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se

secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron, y los disolventes se evaporaron *a vacío* para producir **intermedio 13** (1,35 g, 99% de rendimiento) como un vidrio amarillo.

#### Ejemplo A14

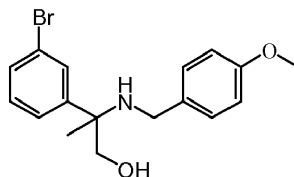
5 Preparación del **intermedio 14**: rac-5-(3-bromo-fenil)-2-fluoro-5-metil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2[1,4]oxazin-3-ilamina



10 Una disolución de **intermedio 13** (1,35 g, 2,50 mmoles) en EtOH (25 ml) e hidróxido de amonio (40 ml) se agitó durante 48 horas a 40°C. Después, se añadió DCM (100 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol en DCM 0,5/99,5). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío*, y el residuo se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0,5/99,5). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir **intermedio 14** (0,72 g, 81% de rendimiento) como cristales amarillos.

#### Ejemplo A15

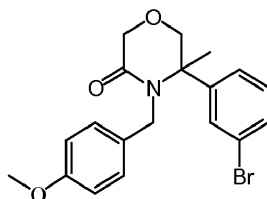
Preparación del **intermedio 15**: rac-2-(3-bromo-fenil)-2-(4-metoxi-bencilamino)-propan-1-ol



20 Una mezcla de **intermedio 3** (9,66 g, 41,97 mmoles) y p-anisaldehído (5,11 ml, 41,97 mmoles) en MeOH seco (84 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadió cuidadosamente en porciones borohidruro de sodio (1,59 g, 41,97 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se paralizó con HCl 1N, se basificó con NaOH al 50% y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; MeOH en DCM 0/100 hasta 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío*. El residuo se recogió en una mezcla de tolueno y HCl al 32%. La capa acuosa se separó, y la capa orgánica se extrajo con HCl al 32% (5 x 150 ml). Las capas acuosas combinadas se enfriaron sobre hielo seco/acetona, y se añadió lentamente NaOH al 50% hasta pH 10. La capa acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con DCM (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron, y los disolventes se evaporaron *a vacío* para producir **intermedio 15** (9,10 g, 62% de rendimiento) como un aceite incoloro.

#### Ejemplo A16

Preparación del **intermedio 16**: rac-5-(3-bromo-fenil)-4-(4-metoxi-bencil)-5-metil-morfolin-3-ona

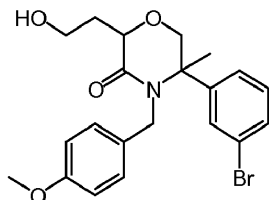


35 Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,96 ml, 12 mmoles) a una disolución agitada de **intermedio 15** (4,20 g, 12 mmoles) y DIPEA (2,48 ml, 14,4 mmoles) en THF seco (137 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Después se añadió terc-butóxido de potasio (3,37 g, 30 mmoles), y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con HCl 1N y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El

producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir **intermedio 16** (3,96 g, 85% de rendimiento) como un aceite incoloro que cristalizó al reposar.

### Ejemplo A17

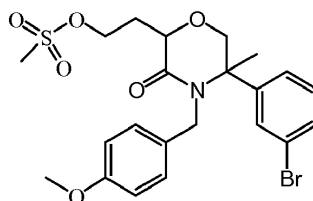
- 5 Preparación del **intermedio 17**: rac-5-(3-bromo-fenil)-2-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxi-bencil)-5-metil-morfolin-3-ona



- 10 Se añadió diisopropilamida de litio (2M en THF/heptanos/etilbenceno) (11,53 ml, 23,06 mmoles) a una disolución de **intermedio 16** (3 g, 7,69 mmoles) en THF seco (100 ml) a 0°C. Tras agitar durante 30 minutos, se añadió 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (1,63 ml, 11,53 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, se paralizó con HCl 1N (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; MeOH/DCM 0/100 hasta 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir **intermedio 17** (2,10 g, 63% de rendimiento) como un aceite amarillo.

### 15 Ejemplo A18

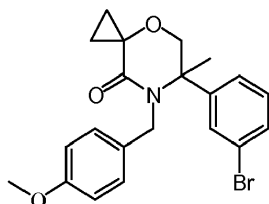
Preparación del **intermedio 18**: éster 2-[5-(3-bromo-fenil)-4-(4-metoxi-bencil)-5-metil-3-oxo-morfolin-2-il]-etilico del ácido rac-metanosulfónico.



- 20 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,27 ml, 3,49 mmoles) a una mezcla de **intermedio 17** (2,02 g, 2,32 mmoles) y DIPEA (1,20 ml, 6,98 mmoles) en DCM (50 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos, se paralizó con HCl 1N (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir **intermedio 18** (1,01 g, 42% de rendimiento) como un aceite incoloro.

### 25 Ejemplo A19

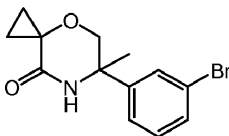
Preparación del **intermedio 19**: rac-6-(3-bromo-fenil)-7-(4-metoxi-bencil)-6-metil-4-oxa-7-aza-espiro[2,5]octan-8-ona.



- 30 Se añadió lentamente diisopropilamida de litio (2M en ciclohexano/etilbenceno/THF) (1,48 ml, 2,95 mmoles) a una disolución de **intermedio 18** (1,01 g, 0,985 mmoles) en THF (19 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos, se paralizó con HCl 1N y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío* para dar un aceite incoloro que cristalizó en DIPE. El licor madre se separó mediante decantación, y el sólido se lavó con heptano para producir **intermedio 19** (0,51 g, 62% de rendimiento) como cristales blancos.
- 35

### Ejemplo A20

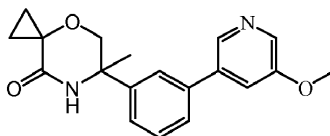
Preparación del **intermedio 20**: rac-6-(3-bromo-fenil)-6-metil-4-oxa-7-aza-espiro[2,5]octan-8-ona



Se añadió nitrato de amonio y cerio(IV) (0,99 g, 1,80 mmoles) a una mezcla de **intermedio 19** (0,25 g, 0,60 mmoles) en una mezcla de acetonitrilo/agua 1/1 (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El bruto se trató con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. (la disolución se volvió lechosa) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; MeOH/DCM 0/100 hasta 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para producir **intermedio 20** (0,17 g, 94% de rendimiento) como un aceite incoloro.

#### 10 Ejemplo A21

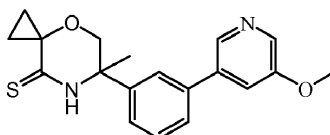
Preparación del **intermedio 21**: rac-6-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-6-metil-4-oxa-7-aza-espiro[2,5]octan-8-ona.



Una disolución de **intermedio 20** (0,17 g, 0,56 mmoles), éster pinacólico del ácido (3-metoxipiridin-5-il)borónico (0,265 g, 1,13 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,065 g, 0,056 mmoles) en  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. (2 ml) y 1,4-dioxano (14 ml) se inundó con nitrógeno durante unos pocos minutos y después se agitó a 80°C durante 4 horas. Después se añadieron agua (50 ml) y DCM (50 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío. El residuo se cristalizó con  $\text{Et}_2\text{O}$  para producir **intermedio 21** (0,175 g, 96% de rendimiento) como cristales amarillos.

#### Ejemplo A22

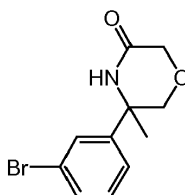
Preparación del **intermedio 22**: rac-6-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-6-metil-4-oxa-7-aza-espiro[2,5]octano-8-tiona.



Se añadió reactivo de Lawesson (0,25 g, 0,63 mmoles) a una disolución de **intermedio 21** (0,17 g, 0,52 mmoles) en una mezcla de tolueno (5 ml) y THF (5 ml). La mezcla se agitó a 85°C durante 5 horas. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío, y el producto bruto se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para producir **intermedio 22** (0,18 g, 88% de rendimiento) como un aceite amarillo.

#### Ejemplo A23

Preparación del **intermedio 23**: (R)-5-(3-bromo-fenil)-5-metil-morfolin-3-ona



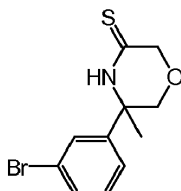
Se añadió gota a gota cloruro de cloro-acetilo (0,66 ml, 8,26 mmoles) a una disolución agitada de **intermedio 4** (1,9 g, 8,26 mmoles) en THF (70 ml) y diisopropiltilamina (1,71 ml, 9,91 mmoles) a -78°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -78°C. Después se añadió *tert*-butóxido de potasio (2,32 g, 20,64 mmoles), y la mezcla se agitó a -15°C y se dejó calentar hasta 0°C durante 60 minutos. La mezcla se diluyó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y se extrajo con DCM. La

capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; MeOH/DCM 0/100 hasta 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío. Después se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$  al residuo, y los disolventes se evaporaron a vacío para producir **intermedio 23** (1,93 g, 86% de rendimiento) como un sólido blanco.

5  $\alpha_D$ :  $-71,6^\circ$  (589 nm, c 0,62% p/v, DMF,  $20^\circ\text{C}$ )

#### Ejemplo A24

Preparación del **intermedio 24**: (R)-5-(3-bromo-fenil-5-metil-morfolin-3-tiona

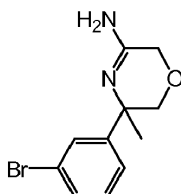


10 Se añadió THF (70 ml) a una mezcla de **intermedio 23** (1,9 g, 7,03 mmoles) y pentasulfuro de fósforo (1,25 g, 5,62 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a  $50^\circ\text{C}$  durante 60 minutos. Después la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró sobre algodón y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío. Se añadieron heptano y DCM al residuo, y los disolventes se evaporaron a vacío para producir **intermedio 24** (1,89 g, 94% de rendimiento) como una espuma pegajosa blanca.

15  $\alpha_D$ :  $-190^\circ$  (589 nm, c 0,6% p/v, DMF,  $20^\circ\text{C}$ )

#### Ejemplo A25

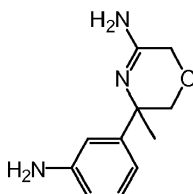
Preparación del **intermedio 25**: (R)-5-(3-bromo-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina



20 Se añadió disolución acuosa de amoníaco al 32% (30 ml) al **intermedio 24** (1,86 g, 6,50 mmoles), y la mezcla se agitó en un tubo cerrado herméticamente a  $60^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Tras enfriar hasta  $0^\circ\text{C}$ , se añadió amoníaco 7N en MeOH (10 ml), y la mezcla se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; MeOH/DCM 0/100 hasta 5/95 y después disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para producir **intermedio 25** (1,45 g, 83% de rendimiento) como un aceite pegajoso.  $\alpha_D$ :  $-112,6^\circ$  (589 nm, c 0,662% p/v, DMF,  $20^\circ\text{C}$ )

#### Ejemplo A26

Preparación del **intermedio 26**: (R)-5-(3-amino-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina



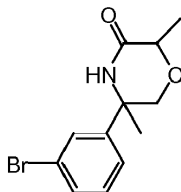
30 Se añadió tolueno (30 ml) a una mezcla de **intermedio 25** (1 g, 3,72 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,34 g, 0,37 mmoles), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,69 g, 1,12 mmoles) y *tert*-butóxido de sodio (0,54 g, 5,57 mmoles) en un tubo cerrado herméticamente y bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se inundó con nitrógeno durante unos pocos minutos, y después se añadió benzofenona imina (0,81 ml, 4,83 mmoles), y la mezcla se agitó a  $70^\circ\text{C}$  durante 18 horas. Tras enfriar, se añadió una mezcla de HCl 1N (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se basificó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso saturado y se extrajo con DCM/EtOH 9/1 (10 veces). Las capas orgánicas combinadas

35

se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y los disolventes se evaporaron a *vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a *vacío* para producir **intermedio 26** como un sólido blanco pegajoso.

### 5 Ejemplo A27

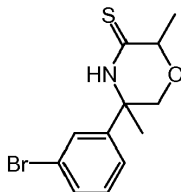
Preparación del **intermedio 27**: trans-rac-5-(3-bromo-fenil)-2,5-dimetil-morfolin-3-ona



Se añadió cloruro de 2-cloropropionilo (0,84 ml, 8,69 mmoles) gota a gota a una disolución agitada de **intermedio 3** (2,0 g, 8,69 mmoles) en THF (70 ml) y diisopropiletilamina (1,80 ml, 10,43 mmoles) a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó durante 90 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ . Después se añadió *tert*-butóxido de potasio (2,44 g, 21,73 mmoles), y la mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 horas. La mezcla se diluyó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y los disolventes se evaporaron a *vacío*. El producto bruto (mezcla aprox. 1:1 de diastereoisómeros cis/trans) se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; MeOH/DCM 0/1000 hasta 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a *vacío* para producir **intermedio 27** (2,05 g, 83% de rendimiento, trans) como un sólido blanco.

### Ejemplo A28

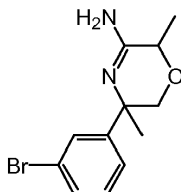
Preparación del **intermedio 28**: cis/trans rac-5-(3-bromo-fenil)-2,5-dimetil-morfolin-3-tiona



Se añadió THF (70 ml) a una mezcla de **intermedio 27** (2,0 g, 7,04 mmoles) y pentasulfuro de fósforo (1,25 g, 5,63 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a  $50^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró sobre algodón y se evaporó a *vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a *vacío* para producir **intermedio 28** como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros (1,81 g, 86% de rendimiento, mezcla aprox. 1:1 de diastereoisómeros cis/trans) como un producto pegajoso transparente.

### 25 Ejemplo A29

Preparación del **intermedio 29**: trans-rac-5-(3-bromo-fenil)-2,5-dimetil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina, **intermedio 30**: cis-rac-5-(3-bromo-fenil)-2,5-dimetil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina e **intermedio 31**: mezcla trans/cis de rac-5-(3-bromo-fenil)-2,5-dimetil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina

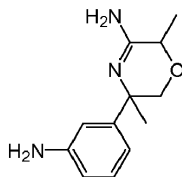


Se añadió amoníaco 7N en MeOH (10 ml) a una mezcla de **intermedio 28** (1,8 g, 6,00 mmoles) y disolución acuosa de amoníaco al 32% (30 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante 6 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y el disolvente se evaporó a *vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a *vacío* para producir **intermedio 29** (0,23 g, 14% de rendimiento, trans), **intermedio 30** (0,41 g, 24% de rendimiento, cis) e **intermedio 31** (0,60 g, 35% de rendimiento, mezcla aprox. 1:1 de diastereoisómeros cis/trans) como productos blancos pegajosos.



**Ejemplo A30**

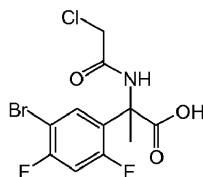
Preparación del **intermedio 32**: *cis/trans-rac-5-(3-amino-fenil)-2,5-dimetil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina*



5 Se añadió tolueno (15 ml) al **intermedio 31** (0,59 g, 2,08 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,19 g, 0,21 mmoles), *rac-2,2'*-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,39 g, 0,63 mmoles) y *tert*-butóxido de sodio (0,36 g, 3,75 mmoles) en un tubo cerrado herméticamente y bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se inundó con nitrógeno durante unos pocos minutos, y después se añadió benzofenona imina (0,7 ml, 4,17 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. Tras enfriar, se añadió una mezcla de HCl 1N/THF (20/20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con DCM/EtOH 9/1 (10 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y los disolventes se evaporaron a *vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a *vacío*. El residuo se trituró con heptano para producir **intermedio 32** (0,21 g, 45% de rendimiento, mezcla aprox. 1:1 de diastereoisómeros *cis/trans*) como un sólido blancuzco.

**Ejemplo A31**

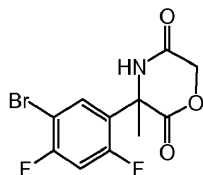
Preparación del **intermedio 33**: ácido *rac-2-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-2-(2-cloro-acetilamino)propiónico*



20 A una disolución enfriada de ácido *rac-2-amino-2-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-propiónico* (2 g, 7,14 mmoles) en NaOH (1M en H<sub>2</sub>O, 8,57 ml), se añadió gota a gota una disolución de cloruro de cloroacetilo (0,625 ml, 7,85 mmoles) en 1,4-dioxano (4 ml). De manera simultánea, se añadió NaOH (5M en H<sub>2</sub>O, 1,43 ml) para ajustar el pH a 10-11. Después se añadió 1,4-dioxano extra (20 ml), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Después la capa acuosa se acidificó con HCl (6 M, en H<sub>2</sub>O) hasta pH 2. El sólido blanco resultante se recogió mediante filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó para producir **intermedio 33** (1,7 g, 66,7%).

**Ejemplo A32**

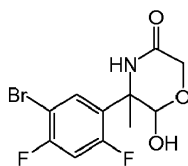
Preparación del **intermedio 34**: *rac-3-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-3-metil-morfolin-2,5-diona*



30 Se disolvió **intermedio 33** (1 g, 2,8 mmoles) en DMF (37 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 48 horas. La mezcla se enfrió y después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se separaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y los disolventes se evaporaron a *vacío*. El material sólido obtenido se lavó entonces con DIPE para producir **intermedio 34**, que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente (1 g, 65,5%)

**Ejemplo A33**

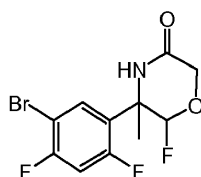
Preparación del **intermedio 35**: *cis/trans-rac-5-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-6-hidroxi-5-metil-morfolin-3-ona*



Una disolución de **intermedio 34** (1,5 g, 4,7 mmoles) en THF (23 ml) se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después, se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (9,5 ml, 9,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas dejándola calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta  $0^{\circ}\text{C}$  y se paralizó mediante adición lenta de agua (1 ml). La mezcla se extrajo entonces con EtOAc, las capas orgánicas se separaron, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y los disolventes se evaporaron *a vacío* para producir **intermedio 35** (1 g, 65,4% de rendimiento), que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

#### Ejemplo A34

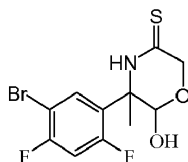
Preparación del **intermedio 36**: *cis/trans-rac-5-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-6-fluoro-5-metil-morfolin-3-ona*.



Se suspendió **intermedio 35** (1 g, 3,1 mmoles) en DCM (7,7 ml), y la reacción se enfrió hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . Después se añadió gota a gota DAST (0,45 ml, 3,7 mmoles). Tras 20 min. a  $0^{\circ}\text{C}$ , la mezcla de reacción se paralizó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (sat. sol.), después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se separaron, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y los disolventes se evaporaron *a vacío* para producir **intermedio 36** (1 g, rendimiento cuant.), que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

#### Ejemplo A35

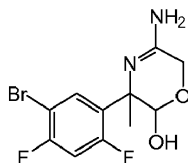
Preparación del **intermedio 37**: *cis/trans-rac-5-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-6-fluoro-5-metil-morfolin-3-tiona*.



Se disolvió **intermedio 36** (1 g, 3,1 mmoles) en THF (30 ml), y después se añadió  $\text{P}_2\text{S}_5$  (0,686 g, 3,1 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a  $70^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente, el residuo sólido se separó mediante filtración, y el disolvente orgánico se evaporó hasta sequedad para dar **intermedio 37**, que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente (rendimiento cuant.).

#### Ejemplo A36

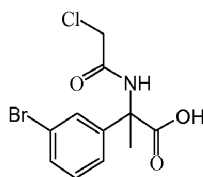
Preparación del **intermedio 38**: *cis-rac-5-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-6-fluoro-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina* e **intermedio 39**: *trans-rac-5-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-6-fluoro-5-metil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina*.



Se disolvió **intermedio 35** (1,3 g, 3,83 mmoles), en amoníaco 7N en MeOH (13 ml), y la mezcla de reacción se agitó a  $60^{\circ}\text{C}$  durante 20 horas. Se añadió amoníaco 7N adicional en MeOH (8 ml), y la mezcla se agitó a  $60^{\circ}\text{C}$  durante 8 horas adicionales. Después el disolvente se evaporó, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; eluyentes: disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir **intermedio 39** (0,423 g, 34% de rendimiento) e **intermedio 38** (0,405 g, 33% de rendimiento).

#### Ejemplo A37

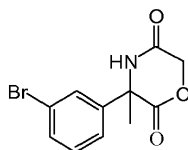
Preparación del **intermedio 40**: ácido *rac-2-(3-bromo-fenil)-2-(2-cloro-acetilamino)-propiónico*



El **intermedio 40** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A31. Partiendo de ácido rac-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propiónico (12 g, 50 mmoles) se obtuvo el **intermedio 40** (12 g, 75% de rendimiento).

#### Ejemplo A38

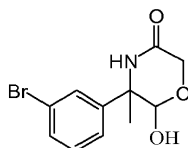
- 5 Preparación del **intermedio 41**: rac-3-(3-bromo-fenil)-3-metil-morfolin-2,5-diona



- 10 Se disolvió **intermedio 40** (2,4 g, 7,54 mmoles) en DMF (58 ml), y después se añadió  $K_2CO_3$  (1,04 g, 7,54 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió entonces en un baño de hielo y se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se separaron, se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron, y los disolventes se evaporaron a *vacío* para producir **intermedio 41** como un sólido blanco (1,77 g, 83% de rendimiento).

#### Ejemplo A39

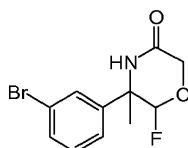
Preparación del **intermedio 42**: cis/trans-rac-5-(3-bromo-fenil)-6-hidroxi-5-metil-morfolin-3-ona



- 15 El **intermedio 42** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A33. Partiendo del **intermedio 41** (2,95 g, 10,38 mmoles) se obtuvo el **intermedio 42** (2,9 g, rendimiento cuant.; mezcla de diastereoisómeros 69/31).

#### Ejemplo A40

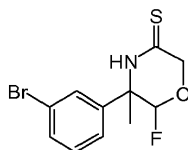
Preparación del **intermedio 43**: cis/trans-rac-5-(3-bromo-fenil)-6-fluoro-5-metil-morfolin-3-ona



- 20 El **intermedio 43** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A34. Partiendo del **intermedio 42** (3,2 g, 11,18 mmoles) se obtuvo el **intermedio 43** como material sólido (3,2 g, rendimiento cuant.).

#### Ejemplo A41

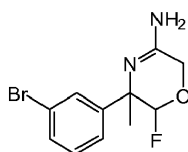
Preparación del **intermedio 44**: cis/trans-rac-5-(3-bromo-fenil)-6-fluoro-5-metilmorfolin-3-tiona



- 25 El **intermedio 44** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A35. Partiendo del **intermedio 43** (6,84 g, 23,7 mmoles) se obtuvo el **intermedio 44** como un sólido blanco (6 g, 83% de rendimiento)

#### Ejemplo A42

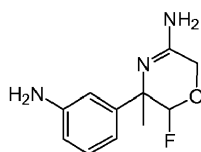
Preparación del **intermedio 45**: *cis*-*rac*-5-(3-bromo-fenil)-6-fluoro-5-metil-5,6-dihidro-2*H*-[1,4]oxazin-3-ilamina e **intermedio 46**: *trans*-*rac*-5-(3-bromo-fenil)-6-fluoro-5-metil-5,6-dihidro-2*H*-[1,4]oxazin-3-ilamina



- 5 El **intermedio 45** y el **intermedio 46** se sintetizaron siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A36. Partiendo del **intermedio 44** (6 g, 19,72 mmoles) se obtuvieron el **intermedio 45** (0,33 g, 6% de rendimiento) y el **intermedio 46** (1,9 g, 35% de rendimiento).

#### Ejemplo A43

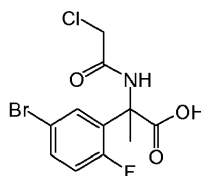
Preparación del **intermedio 47**: *trans*-*rac*-5-(3-amino-fenil)-6-fluoro-5-metil-5,6-dihidro-2*H*-[1,4]oxazin-3-ilamina.



- 10 El **intermedio 46** (0,32 g, 1,12 mmoles) se combinó con  $\text{NaN}_3$  (0,182, 2,8 mmoles),  $\text{CuI}$  (0,266 g, 1,4 mmoles) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,237 g, 2,43 mmoles) en DMSO (16 ml), y la reacción se desgasificó. Después de eso, se añadió *N,N'*-dimetiletilendiamina (0,211 ml, 1,96 mmoles), y la mezcla se calentó a 110°C hasta la terminación de la reacción, alrededor de 1 hora. La mezcla de reacción se separó mediante filtración, y la torta del filtro se lavó con agua. Se añadieron EtOAc y agua, y la mezcla se acidificó mediante adición de HCl (1M en  $\text{H}_2\text{O}$ ). La capa orgánica se separó entonces, y la capa acuosa se lavó con EtOAc. Después, la capa acuosa se basificó con NaOH (1M en  $\text{H}_2\text{O}$ ) y se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a *vacío* para producir **intermedio 47**, que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente (0,5 g, impuro con disolvente DMSO).

#### Ejemplo A44

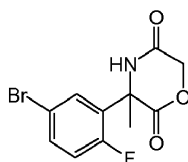
- 20 Preparación del **intermedio 48**: ácido *rac*-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-(2-cloro-acetilamino)-propiónico



El **intermedio 48** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A31. Partiendo de ácido *rac*-2-amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-propiónico (6 g, 22,9 mmoles) se obtuvo el **intermedio 48** (6,6 g, 85% de rendimiento).

#### Ejemplo A45

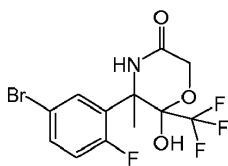
Preparación del **intermedio 49**: *rac*-3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3-metil-morfolin-2,5-diona



El **intermedio 49** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A38. Partiendo del **intermedio 48** (6,6 g, 19,5 mmoles) se obtuvo el **intermedio 49** (5,6 g, 95% de rendimiento).

#### Ejemplo A46

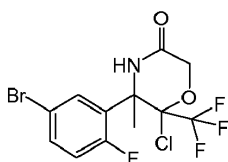
Preparación del **intermedio 50**: *cis/trans*-*rac*-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-6-hidroxi-5-metil-6-trifluorometilmorfolin-3-ona



- 5 A una disolución de **intermedio 49** (0,5 g, 1,65 mmoles) en THF (10 ml) se añadió (trifluorometil)trimetil silano (1,95 ml, 13,2 mmoles) y después TBAF lentamente (disolución 1M en THF, 0,083 ml, 0,083 mmoles). La reacción inicialmente amarilla se volvió naranja oscura. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se paralizó con NaCl acuoso, se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *a vacío*. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; disolución 7 M de NH<sub>3</sub> en metanol/DCM 0/100 hasta 5/95) para producir **intermedio 50** como un sólido (0,52 g, 84% de rendimiento).

#### Ejemplo A47

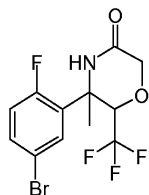
- 10 Preparación del **intermedio 51**: *cis/trans-rac-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-6-cloro-5-metil-6-trifluorometil-morfolin-3-ona*.



- 15 El **intermedio 50** (1 g, 2,68 mmoles) se disolvió en DCM (13,5 ml) y se enfrió hasta 0°C, y después se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,294 ml, 4,03 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a 0°C, y después se añadió piridina (0,324 ml, 4,03 mmoles). Después de 30 min. la reacción se hidrolizó con HCl (1M en H<sub>2</sub>O) y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 2/98) para producir **intermedio 51** (0,54 g, 51,5% de rendimiento).

#### Ejemplo A48

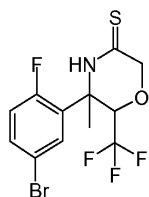
Preparación del **intermedio 52**: *cis/trans-rac-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-metil-6-trifluorometil-morfolin-3-ona*.



- 20 A una disolución de **intermedio 51** (0,9 g, 2,3 mmoles) en ácido acético (41 ml), se añadió cinc (0,376 g, 5,76 mmoles). La mezcla de reacción se agitó entonces a 80°C durante 12 horas, después de eso la reacción se separó entonces mediante filtración y se concentró *a vacío*. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con una disolución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, la fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y el disolvente se concentró *a vacío*. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 3/97) para producir **intermedio 52** (0,75 g, 91% de rendimiento).

#### Ejemplo A49

Preparación del **intermedio 53**: *cis/trans-rac-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-metil-6-trifluorometil-morfolin-3-tiona*.

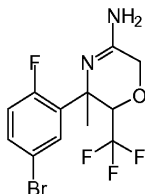


- 30 Se añadió reactivo de Lawesson (0,96 g, 2,38 mmoles) a una disolución de **intermedio 52** (0,85 g, 2,38 mmoles) disuelto en THF (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. Después la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se separó mediante filtración, y el disolvente orgánico se evaporó *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; heptanos/DCM 100/0 hasta

50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a *vacío* para producir **intermedio 53** (0,63 g, 71% de rendimiento) como un aceite.

#### Ejemplo A50

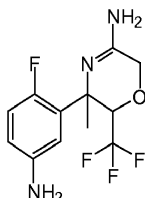
- 5 Preparación del **intermedio 54**: *cis/trans-rac-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-metil-6-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina*.



El **intermedio 54** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A36. Partiendo del **intermedio 53** (0,63 g, 1,69 mmoles) se obtuvo el **intermedio 54** (0,5 g, 83% de rendimiento).

#### Ejemplo A51

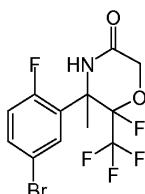
- 10 Preparación del **intermedio 55**: *cis/trans-rac-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-5-metil-6-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina*.



El **intermedio 55** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A43. Partiendo del **intermedio 54** (0,2 g, 0,56 mmoles) se obtuvo el **intermedio 55** (0,15 g, 91% de rendimiento).

#### 15 Ejemplo A52

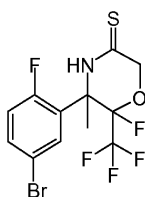
Preparación del **intermedio 56**: *cis/trans-rac-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-6-fluoro-5-metil-6-trifluorometil-morfolin-3-ona*



- 20 El **intermedio 50** (3,72 g, 10 mmoles) se suspendió en DCM (25 ml) y, tras enfriar la mezcla de reacción a 0°C, se añadió gota a gota DAST (1,47 ml, 12 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y después se paralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y el disolvente se evaporó a *vacío* para producir **intermedio 56** (3,7 g, 99% de rendimiento) como un compuesto sólido.

#### Ejemplo A53

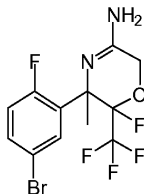
- 25 Preparación del **intermedio 57**: *cis/trans-rac-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-6-fluoro-5-metil-6-trifluorometil-morfolin-3-iona*.



El **intermedio 57** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A49. Partiendo del **intermedio 56** (4,27 g, 11,41 mmoles) se obtuvo el **intermedio 57** como un sólido blanco (3,17 g, 71% de rendimiento)

**Ejemplo A54**

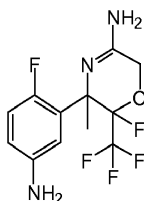
Preparación del **intermedio 58**: *cis-rac-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-6-fluoro-5-metil-6-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina* e **intermedio 59**: *trans-rac-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-6-fluoro-5-metil-6-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina*



- 5 El **intermedio 58** y el **intermedio 59** se sintetizaron siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A36. Partiendo del **intermedio 57** (0,5 g, 1,28 mmoles) se obtuvieron el **intermedio 58** (0,035 g, 7% de rendimiento) y el **intermedio 59** (0,145 g, 30% de rendimiento).

**Ejemplo A55**

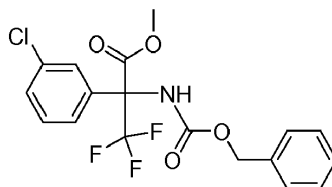
- 10 Preparación del **intermedio 60**: *trans-rac-5-(5-amino-2-fluoro-fenil)-6-fluoro-5-metil-6-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina*.



El **intermedio 60** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A43. Partiendo del **intermedio 59** (0,56 g, 1,5 mmoles) se obtuvo **intermedio 60** (0,487 g, rendimiento cuant.).

**Ejemplo A56**

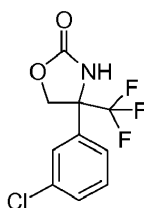
Preparación del **intermedio 61**: éster metílico del ácido *rac-2-benciloxycarbonilamino-2-(3-cloro-fenil)-3,3,3-trifluoropropiónico*



- 20 A una mezcla de 2-benzoxycarbonilimino-3,3,3-trifluoropropionato [(CAS 128970-26-3), 8 g, 27,66 mmoles], en THF (50 ml), se añadió gota a gota a -78°C bromuro de 3-clorofenilmagnesio (0,5 M en THF, 66,4 ml, 33,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas y después 2 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta -20°C y se paralizó mediante adición de HCl (1M en H<sub>2</sub>O). La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente se concentró a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice; DCM/heptano
- 25 0/100 hasta 10/90), las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se concentró a vacío para producir **intermedio 61** como un aceite incoloro (6,7 g, 60% de rendimiento)

**Ejemplo A57**

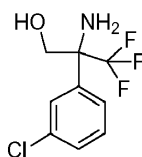
Preparación del **intermedio 62**: *rac-4-(3-cloro-fenil)-4-trifluorometil-oxazolidin-2-ona*



5 A una mezcla de **intermedio 61** (6,7 g, 16,67 mmoles) en THF (400 ml), se añadió a 0°C hidruro de litio y aluminio (1M en THF, 25 ml, 25 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó adicionalmente a esta temperatura durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se trató (cuidadosamente) con una disolución saturada ac. de ácido tartárico (40 ml) y DCM (100 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó, y el disolvente se evaporó a vacío para producir un aceite pegajoso, que se disolvió en EtOH (10 ml) y se trató con NaOH (50% en H<sub>2</sub>O). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se evaporó a vacío, se añadieron agua (40 ml) y DCM (40 ml), y la fase acuosa se separó y se acidificó con HCl (2 M en H<sub>2</sub>O) para alcanzar pH 3. Esta fase acuosa se extrajo con DCM, y la fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta sequedad para producir un aceite transparente que se trituró con Et<sub>2</sub>O para producir **intermedio 62** como un sólido blanco (2,7 g, 61% de rendimiento).

#### Ejemplo A58

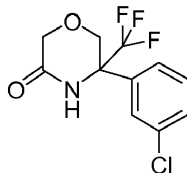
Preparación del **intermedio 63**: rac-2-amino-2-(3-cloro-fenil)-3,3,3-trifluoro-propan-1-ol



15 A una mezcla de **intermedio 62** (1,2 g, 4,51 mmoles) en EtOH (7,2 ml), se añadió NaOH (50% en H<sub>2</sub>O) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 horas. Después el disolvente se evaporó, y la mezcla bruta se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente se evaporó a vacío para producir **intermedio 63** como un aceite incoloro (0,8 g, 74% de rendimiento)

#### Ejemplo A59

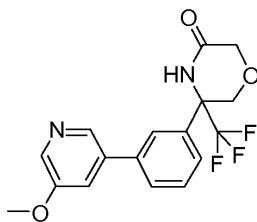
20 Preparación del **intermedio 64**: rac-5-(3-cloro-fenil)-5-trifluorometil-morfolin-3-ona



25 Se añadió gota a gota acetilcloruro de cloro (0,266 ml, 3,33 mmoles) a una disolución agitada de **intermedio 63** (0,8 g, 3,33 mmoles) en THF (32 ml) y DIPEA (0,69 ml, 4 mmoles) a -78°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, después se añadió KOtBu (0,937 g, 8,34 mmoles), y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de eso, la temperatura se elevó hasta 50°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo resultante se lavó con una mezcla de EtOH/Et<sub>2</sub>O para producir **intermedio 64** como un sólido blanco (0,8 g, 86% de rendimiento)

#### 30 Ejemplo A60

Preparación del **intermedio 65**: rac-5-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-5-trifluorometil-morfolin-3-ona



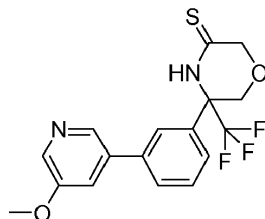
35 El **intermedio 64** se añadió a una disolución de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,006 g, 0,007 mmoles), 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridina (0,12 g, 0,78 mmoles), triciclohexilfosfina (0,004 g, 0,017 mmoles) en 1,4-dioxano (4,5 ml). La mezcla se agitó y se inundó con N<sub>2</sub> durante unos pocos minutos, y después se añadió una disolución de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,258 g, 1,2 mmoles) en H<sub>2</sub>O (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 18 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante



cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; EtOAc). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a *vacío* para producir **intermedio 65** como un sólido blanco (0,13 g, 51,5% de rendimiento).

#### Ejemplo A61

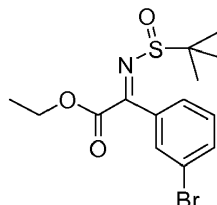
Preparación del **intermedio 66**: rac-5-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-5-trifluorometil-morfolin-3-tiona



5 El **intermedio 66** se sintetizó siguiendo un enfoque similar al descrito en el Ejemplo A7, con la diferencia de que THF se sustituyó por piridina como disolvente. De este modo, partiendo del **intermedio 65** (0,13 g, 0,343 mmoles), el producto deseado **intermedio 66** se obtuvo como un aceite (0,08 g, 63% de rendimiento).

#### Ejemplo A62

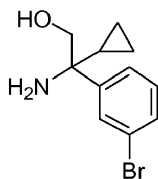
10 Preparación del **intermedio 67**: éster etílico del ácido rac-(3-bromo-fenil)-(2-metil-propano-2-sulfinilimino)-acético



15 Se añadió etóxido de titanio (IV) (1,32 ml, 6,17 mmoles) a una mezcla agitada de éster etílico del ácido (3-bromo-fenil)-oxo-acético [(CAS 81316-36-1), 1 g, 4,11 mmoles] y 2-metil-2-propanosulfinamida (0,598 g, 4,9 mmoles) en heptanos (40 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con heptano, y se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sólido. Los sólidos se separaron mediante filtración, y los disolventes se evaporaron a *vacío*. El residuo obtenido de este modo, se purificó mediante cromatografía en columna abierta corta (sílice; DCM/heptano 50/50 hasta 0/100; después EtOAc en DCM 0/100 hasta 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron, y los disolventes se evaporaron a *vacío* para producir **intermedio 67** como un aceite amarillo (1,3 g, 87% de rendimiento).

#### 20 Ejemplo A63

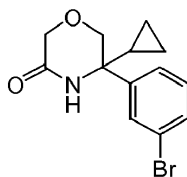
Preparación del **intermedio 68**: rac-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-2-ciclopropil-etanol



25 Se añadió gota a gota bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M, 5 ml, 2,5 mmoles) a una disolución agitada de **intermedio 67** en THF (3 ml) a -10°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora, y después se añadió hidruro de litio y aluminio (1M en THF, 10 ml, 122,8 mmoles) a la mezcla y se agitó durante 1 hora adicional mientras se calienta lentamente hasta 0°C. Se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sólido decahidratado a la mezcla hasta que no se observó más evolución de gas. La mezcla se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de tierra de diatomeas y se enjuagó con THF. La capa orgánica recogida se evaporó hasta sequedad a *vacío*, y se añadieron MeOH (10 ml) seguido de HCl conc. (0,5 ml). La mezcla se agitó entonces durante 1 hora a 40°C. El disolvente se evaporó parcialmente, y la mezcla se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. La fase inorgánica se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró a *vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; NH<sub>3</sub> 7N en MeOH/DCM 0/1000 hasta 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a *vacío* para producir **intermedio 68** como un aceite transparente que solidificó parcialmente al reposar (0,11 g, 39,6% de rendimiento).

#### 35 Ejemplo A64

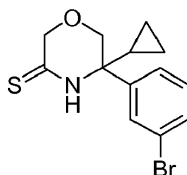
Preparación del **intermedio 69**: rac-5-(3-bromo-fenil-5-ciclopropil-morfolin-3-ona



El **intermedio 69** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A59. De este modo, partiendo del **intermedio 68** (0,11 g, 0,43 mmoles), se obtuvo el compuesto deseado, **intermedio 69**, como un sólido pegajoso (0,115 g, 90% de rendimiento)

#### 5 Ejemplo A65

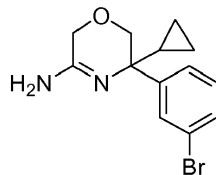
Preparación del **intermedio 70**: rac-5-(3-bromo-fenil)-5-ciclopropil-morfolin-3-tiona



10 El **intermedio 70** se sintetizó siguiendo un enfoque similar al descrito en el Ejemplo A7. De este modo, partiendo del **intermedio 69** (0,115 g, 0,338 mmoles), se obtuvo el producto deseado, **intermedio 70**, como un sólido blanco (0,09 g, 73% de rendimiento).

#### Ejemplo A66

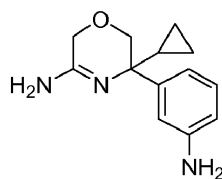
Preparación del **intermedio 71**: rac-5-(3-bromo-fenil)-5-ciclopropil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina



15 El **intermedio 71** se sintetizó siguiendo un enfoque similar al descrito en el Ejemplo A29. De este modo, partiendo del **intermedio 70** (0,09 g, 0,28 mmoles), se obtuvo el producto deseado, **intermedio 71**, como un sólido blanco (0,05 g, 60% de rendimiento).

#### Ejemplo A67

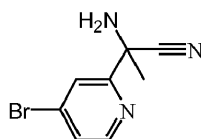
Preparación del **intermedio 72**: rac-5-(3-amino-fenil)-5-ciclopropil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina



20 El **intermedio 72** se sintetizó siguiendo un enfoque similar al descrito en el Ejemplo A43. De este modo, partiendo del **intermedio 71** (0,3 g, 1,01 mmoles), se obtuvo el producto deseado, **intermedio 72**, como un sólido amarillo (0,084 g, 36% de rendimiento).

#### Ejemplo A68

Preparación del **intermedio 73**

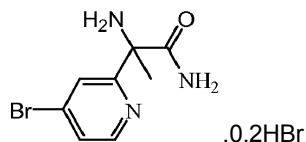


25 Se añadió cianuro de trimetilsililo (26,8 g, 270 mmoles) a una disolución agitada de 1-(4-bromo-2-piridinil)-etanona (18 g, 90 mmoles) y NH<sub>4</sub>Cl (14,5 g, 270 mmoles) en NH<sub>3</sub> 4N/MeOH (1000 ml). La mezcla se agitó a 12°C durante 4

días. Después el disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se recogió en DCM (500 ml). El sólido se filtró, y el filtrado se evaporó a vacío para producir **intermedio 73** bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; éter de petróleo/EtOAc 50/). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para producir **intermedio 73** (11 g, 54% de rendimiento).

### 5 Ejemplo A69

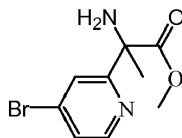
Preparación del **intermedio 74**



10 Se disolvió **intermedio 73** (23 g, 101,7 mmoles) en una disolución de HBr al 48% en ácido acético (200 ml), y la mezcla se puso a reflujo durante 12 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió EtOAc (40 ml), y el precipitado se separó mediante filtración y se lavó con EtOAc (100 ml), después se secó para dar **rac-intermedio 74** (25 g, 61% de rendimiento).

### Ejemplo A70

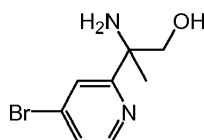
Preparación del **intermedio 75**



15 Una mezcla de **intermedio 74** (25 g, 61,6 mmoles) en una disolución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10% en metanol (50 ml) se puso a reflujo durante 24 h. La m.r. se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc (1000 ml) y agua (400 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (1000 ml), y el pH de la disolución se ajustó hasta pH = 7. La capa acuosa se extrajo entonces con EtOAc (1000 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró a vacío. El **intermedio 75** bruto se usó como tal en la etapa siguiente (13 g, 82% de rendimiento).

### 20 Ejemplo A71

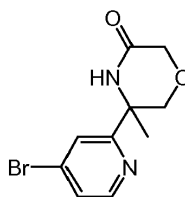
Preparación del **intermedio 76**.



25 Una mezcla de NaBH<sub>4</sub> (3,8 g, 100 mmoles) e **intermedio 75** (13 g, 50 mmoles) en etanol (250 ml) se agitó a 14°C durante 24 h. La m.r. se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró a vacío. El **rac-intermedio 76** bruto se usó como tal en la etapa siguiente (10,2 g, 88% de rendimiento).

### Ejemplo A72

Preparación del **intermedio 77**.

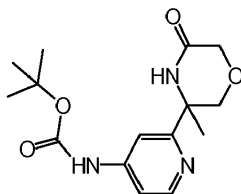


30 Se añadió gota a gota cloruro de cloro-acetilo (0,69 ml, 8,66 mmoles) a una disolución agitada de **intermedio 76** (2 g, 8,66 mmoles) en THF (84 ml) y diisopropiletilamina (1,79 ml, 10,4 mmoles) a -78°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C. Después se añadió *tert*-butóxido de potasio (2,23 g, 19,9 mmoles), y la mezcla se agitó a r.t. durante 60 minutos. La mezcla se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante

cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice;  $\text{NH}_3$  7N en MeOH/DCM 0/100 hasta 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir rac-**intermedio 77** (1,8 g, 77% de rendimiento).

#### Ejemplo A73

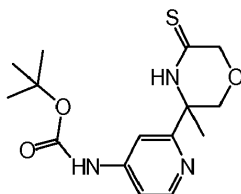
Preparación del **intermedio 78**.



5 Una mezcla de **intermedio 77** (0,55 g, 2,03 mmoles), éster terc-butílico del ácido carbámico (0,309 g, 2,64 mmoles),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,046 g, 0,2 mmoles), Xantphos (0,176 g, 0,3 mmoles) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,99 g, 3 mmoles) en dioxano (10 ml) se calentó bajo nitrógeno a  $90^\circ\text{C}$  durante 1 h. Tras enfriar, los sólidos se separaron mediante filtración y se lavaron con DCM. El filtrado se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir rac-**intermedio 78** (0,55 g, 88% de rendimiento).

#### Ejemplo A74

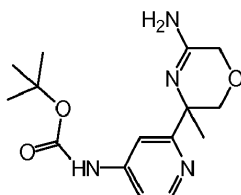
Preparación del **intermedio 79**.



15 Se añadió piridina (16 ml) a una mezcla de **intermedio 78** (0,53 g, 1,72 mmoles) y pentasulfuro de fósforo (0,7 g, 3,15 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a  $90^\circ\text{C}$  durante 5 h. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró *a vacío*. El residuo se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice;  $\text{NH}_3$  7N en MeOH/DCM 0/100 hasta 1/99). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío*. El residuo se disolvió en DCM y tolueno, después se concentró de nuevo *a vacío* para producir rac-**intermedio 79** (0,46 g, 82% de rendimiento).

#### Ejemplo A75

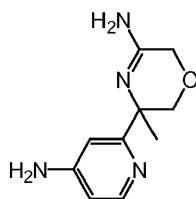
Preparación del **intermedio 80**.



25 Una disolución acuosa de amoníaco al 32% (10 ml) se añadió a una mezcla de **intermedio 79** (0,45 g, 1,39 mmoles) en  $\text{NH}_3$  7N/MeOH (8 ml), y la mezcla de reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente a  $70^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con agua y una disolución ac. de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , después se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y el disolvente se evaporó *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir rac-**intermedio 80** (0,4 g, 94% de rendimiento).

#### Ejemplo A76

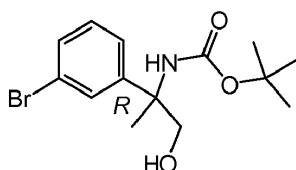
Preparación del **intermedio 81**.



- 5 Se añadió TFA (2 ml) a una mezcla de **intermedio 80** (0,395 g, 1,29 mmoles) en DCM (8 ml), y la m.r. se agitó a r.t. durante 3 horas. La mezcla se concentró a *vacío*, y se añadió una disolución de NH<sub>3</sub> 7N/MeOH (3 ml). La mezcla se concentró de nuevo a *vacío*, y el residuo se disolvió en MeOH, después se purificó mediante cromatografía de intercambio de iones usando un cartucho ISOLUTE<sup>®</sup> SCX2, eluyente MeOH. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a *vacío* para producir **rac-intermedio 81** (0,25 g, 94% de rendimiento).

#### Ejemplo A77

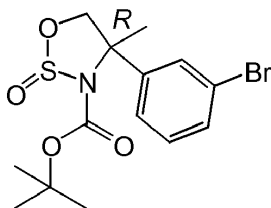
Preparación del **intermedio 82**: éster *terc* butílico del ácido (*R*)-[1-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-carbámico



- 10 Se añadió en porciones dicarbonato de di-*terc*-butilo (19,8 g, 90,7 mmoles) a una disolución agitada de **intermedio 4(R)** (11,6 g, 50,4 mmoles) en una mezcla de disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y THF (100 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo y se acidificó con agitación hasta pH 1-2 con NaHSO<sub>4</sub>. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo posteriormente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y los disolventes se evaporaron a *vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna corta (gel de sílice; EtOAc/DCM 0/1000 hasta 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a *vacío* para producir **intermedio 82** (16,47 g, 99% de rendimiento) como un aceite incoloro que solidificó al reposar.

#### Ejemplo 78

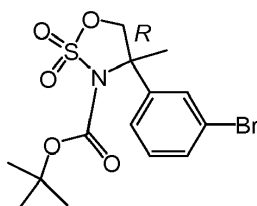
- 20 Preparación del **intermedio 83**: 2-óxido de (*R*)-[3-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(3-bromo-fenil)-4-metil-[1,1,3]oxatiazolidina



- 25 Una disolución de **intermedio 82** (14,3 g, 43,3 mmoles) en MeCN seco (80 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de cloruro de tionilo (7,9 ml, 108,3 mmoles) en MeCN seco (226 ml) enfriado hasta -40°C y en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -40°C antes de añadir piridina (17,4 ml, 216,5 mmoles). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 64 horas. Los disolventes se evaporaron a *vacío*. El residuo se trató con Et<sub>2</sub>O. Los sólidos se filtraron, y el filtrado se concentró a *vacío* para producir **intermedio 83** (15,5 g, 95% de rendimiento) como un aceite rojo. El producto se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

#### Ejemplo 79

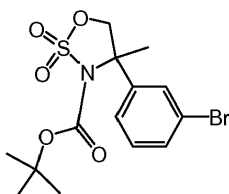
- 30 Preparación del **intermedio 84**: 2,2-dióxido de (*R*)-[3-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(3-bromo-fenil)-4-metil-[1,1,3]oxatiazolidina



- 5 Se añadió cloruro de rutenio (III) (0,085 g, 0,41 mmoles) a una disolución de **intermedio 83** (15,3 g, 40,8 mmoles) en una mezcla de MeCN y H<sub>2</sub>O (1:1) (438 ml) a 0°C, seguido de la adición de peryodato de sodio (13,1 g, 61,2 mmoles). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc (125 ml). Se añadieron H<sub>2</sub>O (125 ml) y EtOAc (250 ml) al filtrado. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron a *vacío*. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; DCM). Las fracciones deseadas se recogieron, y los disolventes se evaporaron a *vacío* para producir **intermedio 84** (14,4 g, 90% de rendimiento) como un sólido blanco. p.f. 133,1°C

### Ejemplo 80

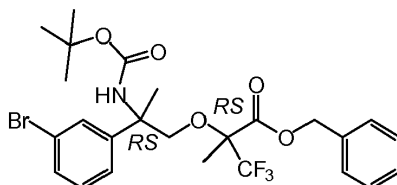
- 10 Preparación del **intermedio 85**: 2,2-dióxido de rac-[3-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(3-bromo-fenil)-4-metil-[1,1,3]oxatiazolidina



El **intermedio 85** racémico se preparó partiendo del **intermedio 3** racémico, según los procedimientos descritos en los Ejemplos 77-79 para el intermedio 84.

### 15 Ejemplo 81

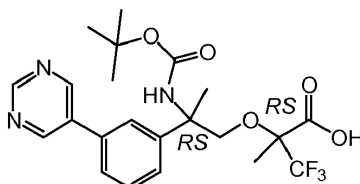
Preparación del **intermedio 86**.



- 20 Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,48 g, 12 mmoles) a una mezcla de éster fenilmetílico del ácido (*RS*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propanoico en DMF (120 ml) a r.t., y la mezcla se agitó a r.t. durante 15 min. Subsiguientemente, se añadió **intermedio 85** (4,71 g, 12 mmoles), y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora. La m.r. se concentró a *vacío*, y el residuo se repartió entre agua y DCM. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y los disolventes se evaporaron a *vacío*. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyentes n-heptano/DCM 50/50 hasta 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron, y los disolventes se evaporaron a *vacío* para producir **intermedio 86** (3,59 g, 53% de rendimiento).

### 25 Ejemplo A82

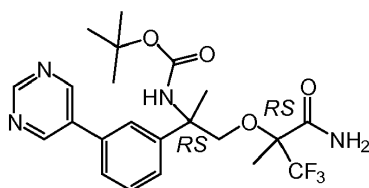
Preparación del **intermedio 87**



- 30 Se añadieron 1,4-dioxano (66 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat. (19 ml) a una mezcla de **intermedio 86** (3,59 g, 6,4 mmoles), ácido pirimidin-5-borónico (1,59 g, 12,8 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,74 mg, 0,64 mmoles). La mezcla se agitó, y se inundó con N<sub>2</sub> durante unos pocos minutos y después se calentó a 80°C durante 2 h. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se lavó con DCM. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico, y subsiguientemente se extrajo con DCM. Esta capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron a *vacío* para producir **intermedio 87** (0,89 g, 30% de rendimiento).

### 35 Ejemplo A83

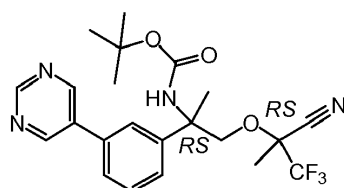
Preparación del **intermedio 88**



- 5 Una mezcla de **intermedio 87** (0,85 g, 1,81 mmoles), una disolución de NH<sub>3</sub> en dioxano (0,5 M, 10,8 ml, 5,4 mmoles), DIPEA (0,624 ml, 3,62 mmoles) en DCM (11,6 ml) se agitó a r.t. y se añadió HATU (1,03 g, 2,7 mmoles). La m.r. se agitó a r.t. toda la noche, y después la mezcla se concentró a vacío. El residuo se repartió entre DCM y una disolución ac. 1N de NaOH. Esta capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron a vacío para producir **intermedio 88** (0,94 g, rendimiento cuantitativo), que se usó como tal en la etapa siguiente.

#### Ejemplo A84

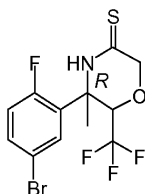
Preparación del **intermedio 89**



- 10 A una disolución de **intermedio 88** (0,1 g de 91% de pureza, 0,194 mmoles) y piridina (0,31 ml) en acetonitrilo (2 ml) se añadió POCl<sub>3</sub> (0,036 ml, 0,388 mmoles) a r.t. La m.r. se agitó a r.t. toda la noche, y subsiguientemente se añadieron agua con hielo y una disolución ac. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyentes DCM/metanol 100/0 hasta 90/10).
- 15 Las fracciones deseadas se recogieron, y los disolventes se evaporaron a vacío para producir **intermedio 89** (0,058 g, 66% de rendimiento).

#### Ejemplo A85

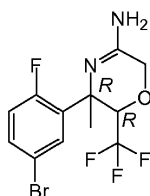
Preparación del **intermedio 90**: cis/trans-5R-5-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-5-metil-6 trifluorometil-morfolin-3-tiona.



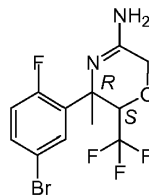
- 20 Partiendo de ácido (2R)-2-amino-2-(5-bromo-2-fluorofenil)propanoico (CAS 1213204-93-3), el **intermedio 90** se preparó según los mismos procedimientos de reacción como se describe para el intermedio 53 racémico en los Ejemplos A44-A49.

#### Ejemplo A86

Preparación del **intermedio 91** y del **intermedio 92**



**intermedio 91**



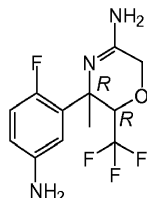
**intermedio 92**

- 25 El **intermedio 90** (6 g, 16,1 mmoles) se disolvió en amoníaco 7N en MeOH (97 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 24 horas. Después el disolvente se evaporó, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; eluyentes: disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/1000 hasta 2/98). Las

fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir **intermedio 91** (3,4 g, 59% de rendimiento) y una fracción que contiene una mezcla de **intermedios 91** y **92** (0,75 g, 13% de rendimiento).

#### Ejemplo A87

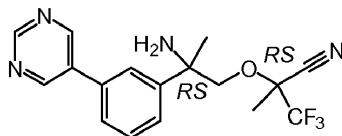
Preparación del **intermedio 93**.



5 El **intermedio 91** (3,4 g, 9,6 mmoles) se combinó con  $\text{NaN}_3$  (1,56 g, 24 mmoles),  $\text{CuI}$  (2,28 g, 12 mmoles) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,03 g, 19,1 mmoles) en DMSO (137 ml), y la reacción se desgasificó. Después de eso, se añadió *N,N'*-dimetiletilendiamina (1,8 ml, 16,8 mmoles), y la mezcla se calentó a 110°C hasta la terminación de la reacción, alrededor de 1 hora. La mezcla de reacción se separó mediante filtración, y la torta del filtro se lavó con EtOAc. Se añadieron agua y EtOAc al filtrado, y la mezcla se acidificó mediante adición de HCl (1M en  $\text{H}_2\text{O}$ ). La capa orgánica se separó entonces, y la capa acuosa se lavó con EtOAc. Después, la capa acuosa se basificó con una disolución ac. de amoníaco y se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron *a vacío* para producir **intermedio 93** (2,5 g, 90% de rendimiento). Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20} = -94,9^\circ$  (0,393 g/100ml, metanol)

#### 15 Ejemplo A88

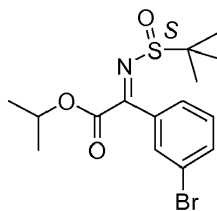
Preparación del **intermedio 94**



20 Se añadió TFA (1,07 ml) al **intermedio 89** (0,058 g), y la mezcla resultante se agitó a r.t. durante 15 min. La m.r. se concentró *a vacío*, y el residuo se repartió entre DCM y una disolución sat. ac. de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyentes DCM/amoníaco 7N en metanol 100/0 hasta 93/7). Las fracciones deseadas se recogieron, y los disolventes se evaporaron *a vacío* para producir **intermedio 94** (0,03 g).

#### Ejemplo A89

25 Preparación del **intermedio 95**: éster isopropílico del ácido (S)-(3-bromo-fenil)-(2-metil-propano-2-sulfinilimino)-acético

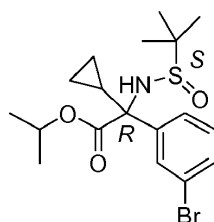


30 Se añadió isopropóxido de titanio(IV) (69,8 ml, 233 mmoles) a una mezcla agitada de éster etílico del ácido (3-bromo-fenil)-oxo-acético [(CAS 81316-36-1), 40 g, 155 mmoles] y (S)-2-metil-2-propanosulfonamida (22,6 g, 187 mmoles) en n-heptano (1000 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 24 horas. La mezcla se concentró parcialmente *a vacío*, después se diluyó con EtOAc. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua. La mezcla resultante se filtró sobre una almohadilla de tierra de diatomeas y se enjuagó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyentes n-heptano/EtOAc 100/0 hasta 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir **intermedio 95** (41,8 g 72% de rendimiento).

#### 35 Ejemplo A90

Preparación del **intermedio 96**.

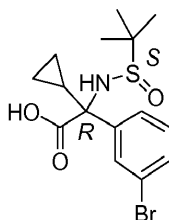




- 5 Se añadió gota a gota bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M, 214 ml, 107 mmoles) a una disolución agitada de **intermedio 95** en DCM (333 ml) a  $-40^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó a esta temperatura durante 40 min., y después la reacción se paralizó mediante la adición de una disolución ac. sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , seguido de agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo, que contiene principalmente **intermedio 96** (20 g), se usó como tal en la etapa siguiente.

### Ejemplo A91

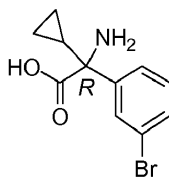
Preparación del **intermedio 97**.



- 10 Una disolución ac. 1M de  $\text{NaOH}$  (110 ml, 110 mmoles) se añadió a una disolución de **intermedio 96** bruto (20 g) en  $\text{MeOH}$  (95 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta r.t., y después se repartió entre agua y  $\text{EtOAc}$ . La capa acuosa se separó y se neutralizó mediante la adición de una disolución ac. 1M de  $\text{HCl}$  (110 ml), y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se trituró con  $\text{DIPE/MeCN}$ , y los sólidos resultantes se separaron mediante filtración y se secaron a vacío para producir **intermedio 97** (9,8 g, 49% a partir del intermedio 95). Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20} +36,4^{\circ}$  (589 nm, c 0,695% p/v,  $\text{MeOH}$ ,  $20^{\circ}\text{C}$ ). La configuración absoluta se determinó mediante difracción de rayos X.

### Ejemplo A92

Preparación del **intermedio 98**.



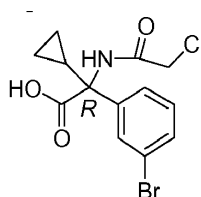
- 20 Sal del ácido clorhídrico

Una disolución de **intermedio 97** (20,2 g, 54 mmoles) en una disolución 4M de  $\text{HCl}$  en dioxano (100 ml) se agitó a r.t. durante 30 min. A la suspensión resultante se añadió  $\text{DIPE}$ , y el precipitado se separó por filtración y se secó a vacío para producir **intermedio 98** (20 g).

- 25  $\alpha_D$ :  $-68,89^{\circ}$  (589 nm, c 0,646% p/v,  $\text{MeOH}$ ,  $20^{\circ}\text{C}$ )

### Ejemplo A93

Preparación del **intermedio 99**.

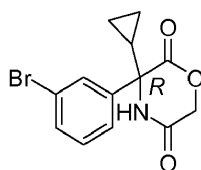


Una disolución ac. 1M de NaOH (116,6 ml, 116,6 mmoles) se añadió a una disolución de **intermedio 98** (20 g procedente de la etapa anterior), y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. A esta mezcla, se añadió gota a gota a 15°C una disolución de cloruro de cloroacetilo (11,6 ml, 148 mmoles) en THF (179 ml), mientras, de manera simultánea, se añade una disolución de una disolución ac. de NaOH al 25% para mantener el pH alrededor de 10-11. Después, la reacción se acidificó hasta pH 2 vía la adición de una disolución ac. conc. de HCl. La mezcla se concentró parcialmente a vacío, y el precipitado resultante se separó mediante filtración, se lavó con DIPE, y se secó a vacío para dar **intermedio 99** (21 g).

$\alpha_D$ : -6,49° (589 nm, c 0,5855% p/v, MeOH, 20°C)

#### Ejemplo A94

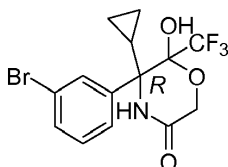
10 Preparación del **intermedio 100**.



15 Se disolvieron **intermedio 99** (0,7 g, 2,02 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (0,34 g, 4,04 mmoles) en DMF (17 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se concentró parcialmente a presión reducida, se enfrió hasta r.t. y después se filtró sobre tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyentes n-heptano/EtOAc 100/0 hasta 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para producir **intermedio 100** (0,54 g, 86% de rendimiento). Rotación óptica:  $[\alpha]$  -15,68° (589 nm, c 0,37% p/v, MeOH, 20°C)

#### Ejemplo A95

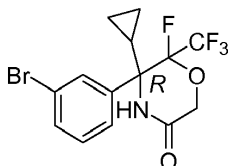
Preparación del **intermedio 101**.



20 A una disolución de **intermedio 100** (4,2 g, 13,54 mmoles) en THF (55 ml) se añadió TBAT (0,73 g, 1,35 mmoles). Después, se añadió gota a gota (trifluorometil)trimetil silano (4,0 ml, 27 mmoles), y la m.r. se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se paralizó con NaCl acuoso, se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; eluyentes DCM/EtOAc 100/0 hasta 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para producir **intermedio 101** (3 g, 58% de rendimiento) como una mezcla de isómeros cis y trans, que se usó como tal en la etapa siguiente.

#### Ejemplo A96

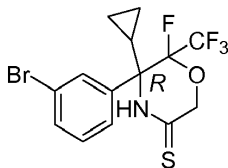
Preparación del **intermedio 102**.



30 El **intermedio 101** (3 g, 7,9 mmoles) se disolvió en DCM (20 ml), y se añadió DAST (1,16 ml, 9,5 mmoles) gota a gota a r.t. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 1 hora, y después la m.r. se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM y una disolución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyentes n-heptano/EtOAc 100/0 hasta 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para producir **intermedio 102** (2 g, 66% de rendimiento) como una mezcla de isómeros cis y trans, que se usó como tal en la etapa siguiente.

#### Ejemplo A97

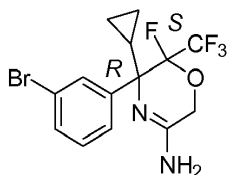
Preparación del **intermedio 103**.



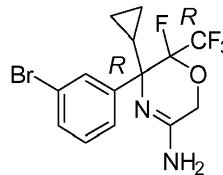
- 5 Se añadió  $P_2S_5$  (1,16 g, 5,23 mmoles) a una disolución de **intermedio 102** (2 g, 5,23 mmoles) en THF (43 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas. Después la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se separó mediante filtración, y el disolvente orgánico se evaporó *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; n-heptano/DCM 80/100 hasta 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron *a vacío* para producir **intermedio 103** (1,6 g, 77% de rendimiento) como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*, que se usó como tal en la etapa siguiente.

#### Ejemplo A98

- 10 Preparación de los **intermedios 104 y 105**.



**intermedio 104**

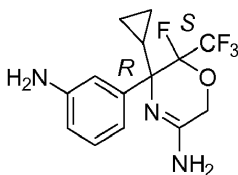


**intermedio 105**

- 15 El **intermedio 103** (4,2 g, 10,55 mmoles) se añadió a una mezcla de 7N amoníaco en MeOH (16 ml) y una disolución ac. de  $NH_4OH$  (40 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Después el disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en DCM, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró, y el disolvente se evaporó *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; eluyentes n-heptano/EtOAc 100/0 hasta 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir **intermedio 104** (2,44 g, 61% de rendimiento) e **intermedio 105** (0,7 g, 17% de rendimiento).

#### Ejemplo A99

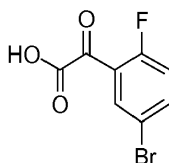
- 20 Preparación del **intermedio 106**.



- 25 El **intermedio 104** (2,44 g, 6,4 mmoles) se combinó con  $NaN_3$  (1,04 g, 16 mmoles), CuI (1,52 g, 8,0 mmoles) y  $Na_2CO_3$  (1,357 g, 12,8 mmoles) en DMSO (92 ml), y la reacción se desgasificó. Después de eso, se añadió *N,N'*-dimetiletilendiamina (1,2 ml, 11,2 mmoles), y la mezcla se calentó a 110°C hasta la terminación de la reacción, alrededor de 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en DCM. Se añadió hidróxido de amonio (28% en agua), y la capa orgánica se separó y se lavó tres veces con hidróxido de amonio. Después, la capa orgánica se secó ( $Mg_2SO_4$ ), se filtró y se concentró *a vacío* para producir **intermedio 106** (2 g, 98% de rendimiento).

#### Ejemplo A100

Preparación del **intermedio 107**.

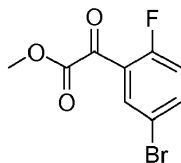


- 30 Se disolvieron 5-bromo-2-fluorobenzaldehído [(CAS 93777-26-5), 70 g, 322 mmoles) y óxido de selenio (71,6 g, 645 mmoles) en piridina (520 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas. El disolvente se evaporó, y se añadió una disolución acuosa 1N de HCl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas

combinadas se secaron ( $Mg_2SO_4$ ), se filtraron y se concentraron *a vacío* para producir **intermedio 107** (62 g, 78% de rendimiento), que se usó como tal en la reacción siguiente.

#### Ejemplo A101

Preparación del **intermedio 108**.

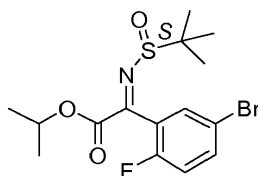


5

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (37 ml, 510 mmoles) a una disolución agitada de **intermedio 107** (42 g, 170 mmoles) en MeOH (456 ml) a 0°C. La mezcla se puso a reflujo durante 18 horas. Los disolventes se evaporaron *a vacío*, y el residuo se repartió entre  $Na_2CO_3$  saturado y DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $Mg_2SO_4$ ), se filtró, y se concentró *a vacío* para producir **intermedio 108** (30 g, 68% de rendimiento) como un aceite amarillo.

#### 10 Ejemplo A102

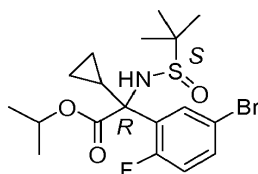
Preparación del **intermedio 109**: éster isopropílico del ácido (S)-(5-bromo-2-fluorofenil)-(2-metil-propano-2-sulfinilimino)-acético



15 El **intermedio 109** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A89. Partiendo del **intermedio 108** (30 g, 115 mmoles) se obtuvo el **intermedio 109** como un aceite amarillo (40 g, 89% de rendimiento), que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

#### Ejemplo A103

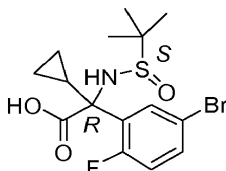
Preparación del **intermedio 110**.



20 El **intermedio 110** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A90. Partiendo del **intermedio 109** (35 g, 89 mmoles) se obtuvo el **intermedio 110** como un aceite (22 g, 57% de rendimiento), que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

#### Ejemplo A104

Preparación del **intermedio 111**.

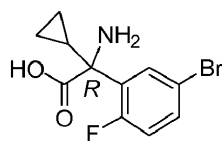


25

El **intermedio 111** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A91. Partiendo del **intermedio 110** (21 g, 48 mmoles) se obtuvo el **intermedio 111** (15,5 g, 82% de rendimiento) y se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

#### Ejemplo A105

30 Preparación del **intermedio 112**.



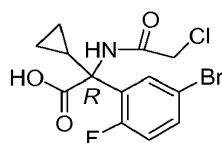
Sal del ácido clorhídrico

- 5 El **intermedio 112** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A92. Partiendo del **intermedio 111** (15,5 g, 39,5 mmoles) se obtuvo el **intermedio 112** como un sólido (10 g, 88% de rendimiento), que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

$\alpha_D$ : -65,45° (589 nm, c 0,631% p/v, MeOH, 20°C)

#### Ejemplo A106

Preparación del **intermedio 113**.

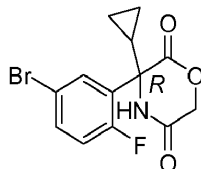


- 10 El **intermedio 113** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A93. Partiendo del **intermedio 112** (10 g, 27,7 mmoles) se obtuvo el **intermedio 113** como un sólido (10 g, 99% de rendimiento), que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

$\alpha_D$ : -76,4° (589 nm, c 0,5275% p/v, MeOH, 20°C)

#### Ejemplo A107

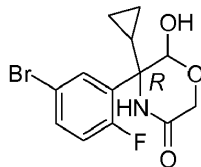
- 15 Preparación del **intermedio 114**.



El **intermedio 114** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A94. Partiendo del **intermedio 113** (10 g, 27,4 mmoles) se obtuvo el **intermedio 114** (7,4 g, 82% de rendimiento).

#### Ejemplo A108

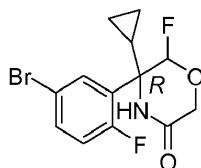
- 20 Preparación del **intermedio 115**.



- 25 Una disolución de **intermedio 114** (7,20 g, 21,94 mmoles) en THF (107 ml) se enfrió hasta -78°C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (25,6 ml, 30,7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, dejándola calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se paralizó mediante adición lenta de agua (8 ml). La mezcla se extrajo entonces con EtOAc, las capas orgánicas se separaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y los disolventes se evaporaron *a vacío* para producir **intermedio 115** (6,5 g, 90% de rendimiento, mezcla de diastereoisómeros 60/40), que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

#### Ejemplo A109

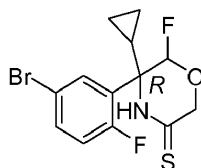
- 30 Preparación del **intermedio 116**



El **intermedio 116** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A96. Partiendo del **intermedio 115** (6,5 g, 19,69 mmoles) se obtuvo el **intermedio 116** como material sólido (6 g, 92% de rendimiento; mezcla de diastereoisómeros 63/37), que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

#### 5 Ejemplo A110

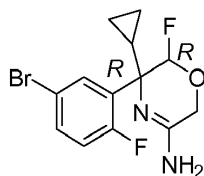
Preparación del **intermedio 117**.



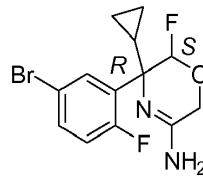
El **intermedio 117** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A97. Partiendo del **intermedio 116** (3 g, 9,0 mmoles) se obtuvo el **intermedio 117** como un sólido blanco (2,8 g, 89% de rendimiento).

#### 10 Ejemplo A111

Preparación del **intermedio 118** y **119**.



**intermedio 118**

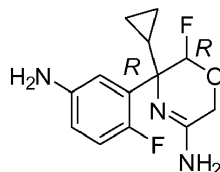


**intermedio 119**

15 El **intermedio 117** (6 g, 17,23 mmoles) se disolvió en amoníaco 7N en MeOH (277 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas. El disolvente se evaporó y se añadió amoníaco 7N adicional en MeOH (277 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 18 horas adicionales. Después, el disolvente se evaporó, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; eluyentes: disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir **intermedio 118** (2,1 g, 37% de rendimiento) e **intermedio 119** (2,5 g, 44% de rendimiento).

#### 20 Ejemplo A112

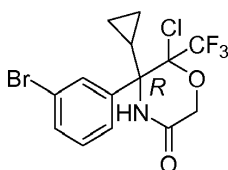
Preparación del **intermedio 120**.



El **intermedio 120** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A99. Partiendo del **intermedio 118** (1,7 g, 5,133 mmoles) se obtuvo el **intermedio 120** como un aceite (0,81 g, 59% de rendimiento).

#### 25 Ejemplo A113

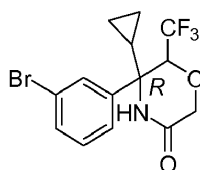
Preparación del **intermedio 121**.



5 El **intermedio 101** (5,5 g, 14,47 mmoles) se disolvió en DCM (65 ml) y se enfrió hasta 0°C, y después se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,58 ml, 21,7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a 0°C y después se añadió piridina (1,75 ml, 21,7 mmoles). Después de 30 min., la reacción se hidrolizó con una disolución acuosa 1N de HCl y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a *vacío*. El producto bruto se suspendió en heptanos, se filtró y se secó a 50°C a *vacío* para producir **intermedio 121** (4,5 g, 78% de rendimiento; mezcla de diastereoisómeros 3/1).

#### Ejemplo A114

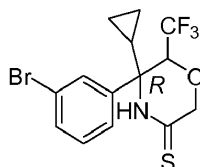
Preparación del **intermedio 122**.



10 A una disolución de **intermedio 121** (4 g, 10,03 mmoles) en ácido acético (178 ml), se añadió cinc (3,28 g, 50,17 mmoles). La mezcla de reacción se agitó entonces a 100°C durante 1 hora, se separó mediante filtración y se concentró a *vacío*. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con una disolución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, la fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y el disolvente se concentró a *vacío*. El compuesto bruto se purificó mediante  
15 cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 1/99) para producir **intermedio 122** como un sólido (2,5 g, 68% de rendimiento).

#### Ejemplo A115

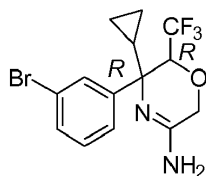
Preparación del **intermedio 123**.



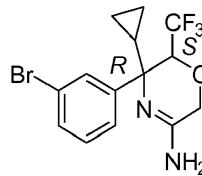
20 El **intermedio 123** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A97. Partiendo del **intermedio 122** (2,2 g, 6,04 mmoles) se obtuvo el **intermedio 123** como un sólido blanco (1,8 g), que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

#### Ejemplo A116

Preparación del **intermedio 124 y 125**.



**intermedio 124**

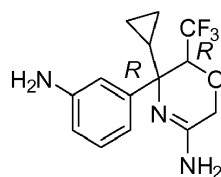


**intermedio 125**

25 El **intermedio 124** y el **intermedio 125** se sintetizaron siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A98. Partiendo del **intermedio 123** (1,5 g, 3,95 mmoles) se obtuvieron el **intermedio 124** (0,4 g, 28% de rendimiento) y el **intermedio 125** (0,53 g, 37% de rendimiento).

#### Ejemplo A117

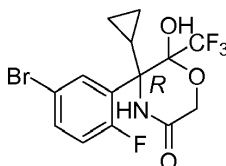
Preparación del **intermedio 126**.



El **intermedio 126** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A99. Partiendo del **intermedio 124** (0,6 g, 1,652 mmoles) se obtuvo el **intermedio 126** como un aceite (0,35 g, 71% de rendimiento), que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

#### 5 Ejemplo A118

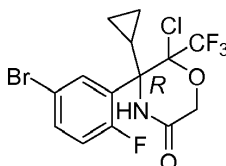
Preparación del **intermedio 127**.



El **intermedio 127** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A95. Partiendo del **intermedio 114** (5 g, 15,2 mmoles) se obtuvo el **intermedio 127** como un aceite (4 g, 66% de rendimiento).

#### 10 Ejemplo A119

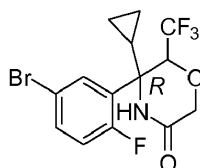
Preparación del **intermedio 128**.



El **intermedio 128** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A113. Partiendo del **intermedio 127** (6,5 g, 16,3 mmoles) se obtuvo el **intermedio 128** (6 g, 88% de rendimiento).

#### 15 Ejemplo A120

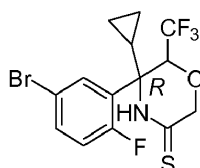
Preparación del **intermedio 129**.



El **intermedio 129** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A114. Partiendo del **intermedio 128** (6,4 g, 15,3 mmoles) se obtuvo el **intermedio 129** (4,1 g) y se usó como tal en la reacción siguiente.

#### 20 Ejemplo A121

Preparación del **intermedio 130**.

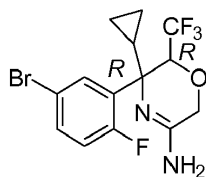


El **intermedio 130** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A97. Partiendo del **intermedio 129** (4,1 g, 10,7 mmoles) se obtuvo el **intermedio 130** como un sólido blanco (4 g, 93% de rendimiento).

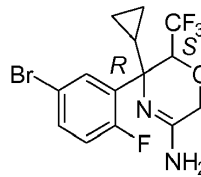
#### 25 Ejemplo A122



Preparación del **intermedio 131** y **132**.



**intermedio 131**

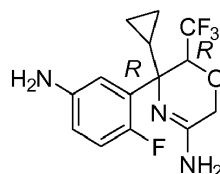


**intermedio 132**

- 5 El **intermedio 131** y el **intermedio 132** se sintetizaron siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A111. Partiendo del **intermedio 130** (4 g, 10 mmoles) se obtuvieron el **intermedio 131** (2,5 g, 65% de rendimiento) y el **intermedio 132** (1 g, 26% de rendimiento).

#### Ejemplo A123

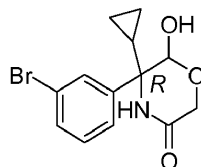
Preparación del **intermedio 133**.



- 10 El **intermedio 133** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A99. Partiendo del **intermedio 131** (2,5 g, 6,6 mmoles) se obtuvo el **intermedio 133** como un aceite (2 g, 96% de rendimiento).

#### Ejemplo A124

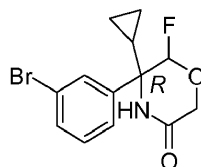
Preparación del **intermedio 134**.



- 15 El **intermedio 134** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A108. Partiendo del **intermedio 100** (23,3 g, 75 mmoles) se obtuvo el **intermedio 134** (19 g, 81% de rendimiento; mezcla de diastereoisómeros 55/45), que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

#### Ejemplo A125

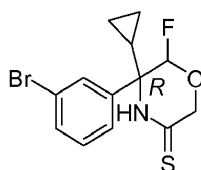
Preparación del **intermedio 135**.



- 20 El **intermedio 135** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A96. Partiendo del **intermedio 134** (19 g, 60,9 mmoles) se obtuvo el **intermedio 135** (15,6 g, 82% de rendimiento; mezcla de diastereoisómeros 72/28).

#### Ejemplo A126

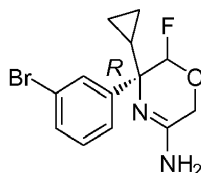
- 25 Preparación del **intermedio 136**.



El **intermedio 136** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A97. Partiendo del **intermedio 135** (5,3 g, 16,87 mmoles) se obtuvo el **intermedio 136** (4,5 g, 81% de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros.

#### 5 Ejemplo A127

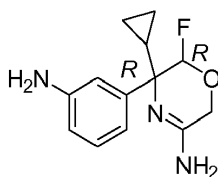
Preparación del **intermedio 137**



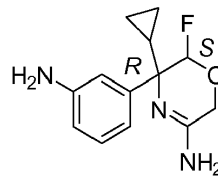
El **intermedio 137** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A111. Partiendo del **intermedio 136** (4 g, 12,1 mmoles) se obtuvo el **intermedio 137** (3,44 g, 91% de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros.

#### Ejemplo A128

Preparación del **intermedio 138** y del **intermedio 139**.



**intermedio 138**

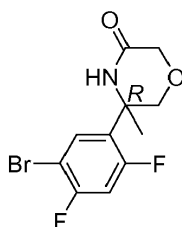


**intermedio 139**

El **intermedio 138** y el **intermedio 139** se sintetizaron siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A99. Partiendo del **intermedio 137** (3 g, 9,56 mmoles) se obtuvieron el **intermedio 138** (0,16 g, 7% de rendimiento) y una fracción que contiene una mezcla de **intermedio 138** y **139** (1 g, 42% de rendimiento; mezcla de diastereoisómeros).

#### Ejemplo A129

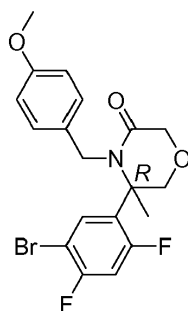
Preparación del **intermedio 140**.



El **intermedio 140** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A5. Partiendo de (2R)-2-amino-2-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)propan-1-ol (7,6 g, 28,6 mmoles) se obtuvo el **intermedio 140** (8 g, 96% de rendimiento) como un sólido blanco.

#### 25 Ejemplo A130

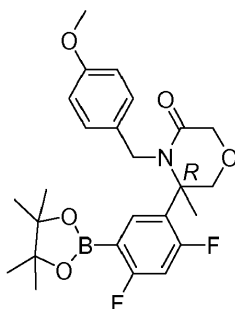
Preparación del **intermedio 141**.



Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,3 g, 7,84 mmoles) a una disolución de **intermedio 140** (2 g, 6,5 mmoles) en DMF (40 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a r.t. durante 15 min. Subsiguientemente, se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (1,23 g, 7,84 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a rt durante 3 horas. La m.r. se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y los disolventes se evaporaron a *vacío*. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; MeOH/DCM 0/100 hasta 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a *vacío* para producir **intermedio 141** (2,6 g, 93% de rendimiento).

#### Ejemplo A131

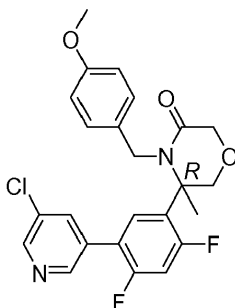
10 Preparación del **intermedio 142**.



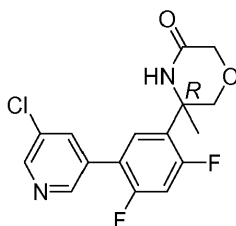
Se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,86 g, 7,32 mmoles), bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,178 g, 0,244 mmoles) y acetato de potasio (1,8 g, 18,3 mmoles) a una disolución de **intermedio 141** (2,6 g, 6,1 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml) y DMF (0,8 ml). Después, la reacción se sometió a microondas a 150°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y los disolventes se evaporaron a *vacío* para producir **intermedio 142** (2,2 g, 76% de rendimiento), que se usó como tal en la reacción siguiente.

#### Ejemplo A132

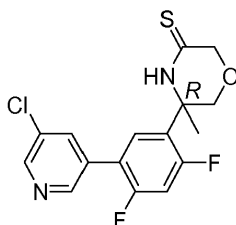
Preparación del **intermedio 143**.



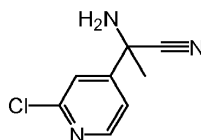
Se disolvieron **intermedio 142** (1 g, 2,1 mmoles), 3-bromo-5-cloropiridina (0,41 g, 2,1 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,24 mg, 0,21 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (10 ml). La mezcla se agitó y se inundó con N<sub>2</sub> durante unos pocos minutos y después se calentó a 80°C durante 2 h. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con agua y DCM. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y los disolventes se evaporaron a *vacío*. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; NH<sub>3</sub> 7N en MeOH/DCM 0/100 hasta 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a *vacío* para producir **intermedio 143** (0,8 g, 83% de rendimiento).

**Ejemplo A133**Preparación del **intermedio 144**.

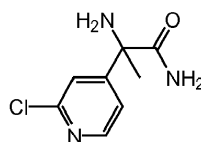
5 El **intermedio 144** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A20. Partiendo del **intermedio 143** (0,8 g, 1,7 mmoles) se obtuvo el **intermedio 144** (0,35 g, 59% de rendimiento).

**Ejemplo A134**Preparación del **intermedio 145**.

10 El **intermedio 145** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A7. Partiendo del **intermedio 144** (0,35 g, 1,03 mmoles) se obtuvo el **intermedio 145** (0,37 g, 100% de rendimiento).

**Ejemplo A135**Preparación del **intermedio 146**.

15 El **intermedio 146** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A68. Partiendo de 4-acetil-2-cloropiridina (10 g, 64,27 mmoles) se obtuvo el **intermedio 146** (11,4 g, 98% de rendimiento) como un sólido amarillo.

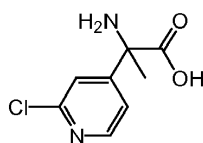
**Ejemplo A136**Preparación del **intermedio 147**.

20 2HBr

El **intermedio 146** (6 g, 33,04 mmoles) se disolvió en HCl (1M en AcOH, 165 ml) y HBr (33% en AcOH, 25 ml), y la mezcla se agitó a 75°C durante 3 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió EtOAc (250 ml), y el precipitado se separó mediante filtración, se lavó con EtOAc (100 ml) y se secó *a vacío* para dar **intermedio 147** (9,7 g, 81% de rendimiento).

25 **Ejemplo A136**

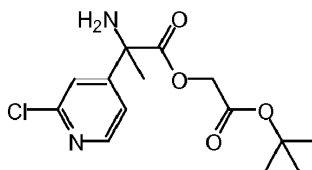
Preparación del **intermedio 148**.



- 5 El **intermedio 147** (9,7 g, 26,84 mmoles) se disolvió en NaOH (1M en H<sub>2</sub>O, 134 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta la mitad del volumen a *vacío* y después se enfrió en un baño de hielo. El pH de la disolución se ajustó hasta pH = 7 mediante adición de HCl (1N en H<sub>2</sub>O), y precipitó un sólido blanco. El precipitado se separó mediante filtración, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó a *vacío* para dar **intermedio 148** (5,48 g, rendimiento cuant.) como un sólido blanco.

#### Ejemplo A137

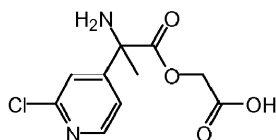
Preparación del **intermedio 149**.



- 10 Se añadió cloroacetato de terc-butilo (3,77 ml, 26,36 mmoles) a una disolución de **intermedio 148** (5,29 g, 26,36 mmoles) y carbonato de cesio (12,89 g, 39,54 mmoles) en DMF (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y DCM, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y los disolventes se evaporaron a *vacío* para producir **intermedio 149** (5,38 g, 65% de rendimiento), que se usó como tal en la etapa de reacción
- 15 siguiente.

#### Ejemplo A138

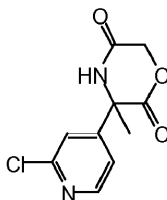
Preparación del **intermedio 150**.



- 20 El **intermedio 149** (5,38 g, 17,09 mmoles) se disolvió en TFA (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se evaporó a *vacío* proporcionando un sólido blancuzco que se trituró en Et<sub>2</sub>O, se filtró y se secó a *vacío* para dar **intermedio 150** (6,12 g, 96% de rendimiento) como una sal de trifluoroacetato.

#### Ejemplo A139

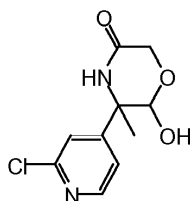
Preparación del **intermedio 151**.



- 25 Se añadió HATU (9,7 g, 25,5 mmoles) a una disolución agitada de **intermedio 150** (6 g, 23,2 mmoles) y DIPEA (12 ml, 69,6 mmoles) en DMF (250 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, el disolvente se evaporó a *vacío*, y el residuo se repartió entre DCM y disolución NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y los disolventes se evaporaron a *vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía
- 30 en columna ultrarrápida (gel de sílice; EtOAc/DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a *vacío* para producir **intermedio 151** (1,1 g, 19% de rendimiento) como cristales blancos.

#### Ejemplo A140

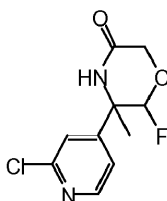
Preparación del **intermedio 152**.



Una disolución de **intermedio 151** (0,25 g, 1,04 mmoles) en THF (5 ml) se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después, se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (1M en DCM, 3,12 ml, 3,12 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, dejándola calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ , y se añadió hidruro de diisobutilaluminio extra (1M en DCM, 1,04 ml, 1,04 mmoles). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta  $0^{\circ}\text{C}$  y se paralizó mediante adición lenta de ácido cítrico hasta pH ácido. Tras filtrar, la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y los disolventes se evaporaron *a vacío* para producir **intermedio 152** (0,265 g, 68% de rendimiento) como un aceite transparente, que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

#### Ejemplo A141

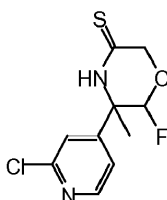
Preparación del **intermedio 153**.



El **intermedio 153** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A96. Partiendo del **intermedio 152** (0,265 g, 0,71 mmoles) se obtuvo el **intermedio 153** (0,164 g, 94% de rendimiento; mezcla de diastereoisómeros).

#### Ejemplo A142

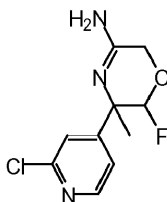
Preparación del **intermedio 154**.



El **intermedio 154** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A97. Partiendo del **intermedio 153** (0,374 g, 1,53 mmoles) se obtuvo el **intermedio 154** (0,389 g, 98% de rendimiento; mezcla de diastereoisómeros).

#### Ejemplo A143

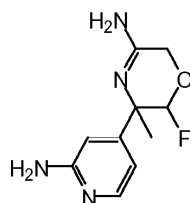
Preparación del **intermedio 155**.



El **intermedio 155** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo A111. Partiendo del **intermedio 154** (0,389 g, 1,49 mmoles) se obtuvo el **intermedio 155** (0,25 g, 69% de rendimiento).

#### Ejemplo A144

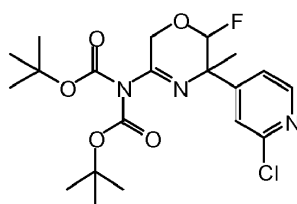
Preparación del **intermedio 156**.



- 5 El **intermedio 155** (0,1 g, 0,41 mmoles) se combinó con  $\text{NaN}_3$  (0,067 g, 1,03 mmoles),  $\text{CuI}$  (0,098 g, 0,51 mmoles) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,087 g, 0,82 mmoles) en DMSO (6 ml), y la reacción se desgasificó. Después de eso, se añadió *N,N'*-dimetiletilendiamina (0,077 ml, 0,72 mmoles), y la mezcla se calentó a 110°C hasta la terminación de la reacción, alrededor de 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de lana de algodón y se concentró a alto vacío para producir **intermedio 156**, que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

#### Ejemplo A145

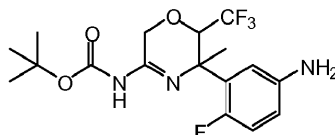
Preparación del **intermedio 157**.



- 10 Se añadió en porciones dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,215 g, 0,985 mmoles) a una disolución agitada de **intermedio 155** (0,12 g, 0,49 mmoles), trietilamina (0,08 ml, 0,59 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,006 g, 0,05 mmoles) en THF (1 ml) a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla se paralizó con disolución ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y los disolventes se evaporaron a vacío para producir **intermedio 157** (0,185 g, 85% de rendimiento), que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.
- 15

#### Ejemplo A146

Preparación del **intermedio 158**.

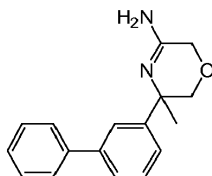


- 20 Se añadió en porciones dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,089 g, 0,412 mmoles) a una disolución agitada de **intermedio 55** (0,1 g, 0,343 mmoles) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente, y la m.r. se agitó a r.t. durante 20 horas. La mezcla se paralizó con disolución ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; EtOAc/DCM 0/100 hasta 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para producir **intermedio 158** (0,025 g, 20% de rendimiento).

- 25 Preparación de los compuestos finales

#### Ejemplo B1

Preparación del **compuesto 1**: sal de trifluoroacetato de rac-5-bifenil-3-il-5-metil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-amina.

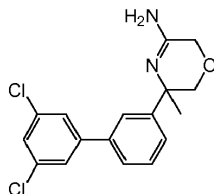


- 30 Se añadió MeOH (4 ml) a una suspensión del **intermedio 9** (0,2 g, 0,52 mmoles), diacetato de trans-(bis(diciclohexilamina)paladio [DAPCy, CAS 628339-96-8] (0,006 g, 0,010 mmoles), ácido fenilborónico (0,076 g, 0,626 mmoles) y fosfato de potasio (0,44 g, 2,08 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 18 horas y después a 80°C durante 3 horas. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante

cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío*. El residuo se disolvió en DCM y se convirtió en la sal de trifluoroacetato. Los disolventes se evaporaron *a vacío*, y el producto se trituró con DIPE para producir el **compuesto 1** (0,12 g, 62% de rendimiento) como un sólido blanco.

#### 5 Ejemplo B2

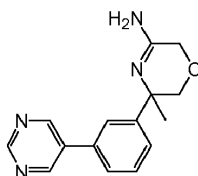
Preparación del **compuesto 2**: rac-5-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-5-metil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-amina.



Se añadió EtOH (5 ml) a una suspensión del **intermedio 9** (0,25 g, 0,65 mmoles), diacetato de trans-(bisdiciclohexilamina)paladio [DAPCy, CAS 628339-96-8] (0,038 g, 0,065 mmoles), fosfato de potasio (0,69 g, 3,26 mmoles) y ácido 2,3-diclorofenilborónico (0,19 g, 0,98 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío*, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18 XBridge 19 x 100 5 µm), fase móvil (gradiente desde 80% de disolución al 0,1% en agua de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H/NH<sub>4</sub>OH pH 9, 20% de CH<sub>3</sub>CN hasta 0% de disolución al 0,1% en agua de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H/NH<sub>4</sub>OH pH 9, 100% de CH<sub>3</sub>CN), y se volvió a purificar en distintas condiciones de fase móvil (gradiente desde 80% de disolución al 0,1% en agua de NH<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 20% de CH<sub>3</sub>CN hasta 0% de disolución al 0,1% en agua de NH<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 100% de CH<sub>3</sub>CN) para dar el **compuesto 2** (0,031 g, 14% de rendimiento) como un sólido.

#### 20 Ejemplo B3

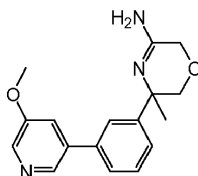
Preparación del **compuesto 3**: sal de trifluoroacetato de rac-5-metil-5-(3-pirimidin-5-ilfenil)-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-amina.



Se añadieron 1,2-dimetoxietano (3 ml), agua (1,5 ml) y EtOH (0,5 ml) a una mezcla de **intermedio 9** (0,135 g, 0,352 mmoles), ácido pirimidin-5-borónico (0,052 g, 0,423 mmoles), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) (0,026 g, 0,035 mmoles) y cesio carbonato de (0,34 g, 1,06 mmoles) en un tubo cerrado herméticamente y bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 130°C durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con agua y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 4/96). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío*. El residuo se disolvió en DCM (5 ml), y se añadió TFA (0,2 ml). La mezcla se mezcló bien, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; MeOH/disolución al 1% de TFA en DCM 0/100 hasta 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío*, y el producto se trituró con Et<sub>2</sub>O y se lavó con EtOAc para producir el **compuesto 3** (0,022 g, 16% de rendimiento) como un sólido blanco.

#### Ejemplo B4

Preparación del **compuesto 4**: rac-5-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-5-metil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-amina.



Método A



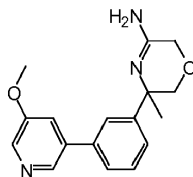
Se añadió EtOH (5 ml) a una suspensión de **intermedio 9** (0,25 g, 0,65 mmoles), diacetato de trans-(bisdiciclohexilamina)paladio [DAPCy, CAS 628339-96-8] (0,038 g, 0,065 mmoles), fosfato de potasio (0,69 g, 3,26 mmoles) y éster pinacólico del ácido 3-metoxi-5-piridinborónico (0,23 g, 0,98 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 22 horas. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con agua y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío*. El residuo se disolvió en DCM (4 ml), y se añadió TFA (0,2 ml). La mezcla se mezcló bien, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; MeOH/disolución al 1% de TFA en DCM 0/100 hasta 7/93). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío*. El producto se disolvió en DCM y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*, y el producto se trituró con heptano para producir el **compuesto 4** (0,056 g, 29% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

#### Método B

Una disolución de NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH (10 ml) se añadió a una mezcla agitada de **intermedio 7** (0,4 g, 1,27 mmoles) y amoníaco acuoso al 32% (10 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 6 horas. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con agua y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 8/92). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía circular (gel de sílice; MeOH/DCM 1/99 hasta 10/90 y después disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir el **compuesto 4** (0,25 g, 66% de rendimiento) como un sólido blanco.

#### Ejemplo B5

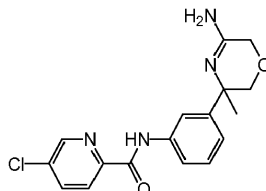
Preparación del **compuesto 8**: (R)-5-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-5-metil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-amina.



Una muestra de **compuesto 4** (0,237 g) se separó en los enantiómeros correspondientes (R) y (S) mediante SFC preparativa sobre (Chiralpak® Daicel AD x 250 mm). Fase móvil (CO<sub>2</sub>, MeOH con 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) para producir el **compuesto 8** (0,095 g) como un cristal transparente, que se cristalizó mediante ultrasonidos en heptano (5 ml) con dos gotas de DIPE.

#### Ejemplo B6

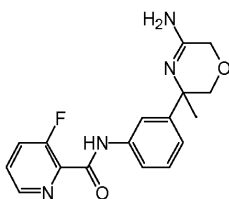
Preparación del **compuesto 5**: rac-N-[3-(5-amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il)fenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida.



Se añadió HATU (0,024 g, 0,064 mmoles) a una disolución agitada de **intermedio 10** (0,012 g, 0,058 mmoles) y ácido 5-cloro-2-piridincarboxílico (0,010 g, 0,064 mmoles) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadió Et<sub>3</sub>N (0,010 ml, 0,070 mmoles), y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla se diluyó con agua y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío*, y el residuo se purificó mediante HPLC para producir el **compuesto 5** (0,0065 g, 31% de rendimiento).

#### Ejemplo B7

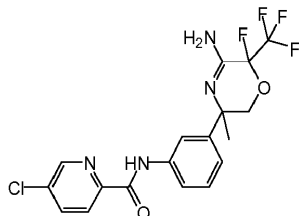
Preparación del **compuesto 6**: rac-N-[3-(5-amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il)fenil]-3-fluoropiridin-2-carboxamida.



Se añadió ácido 3-fluoropiridin-2-carboxílico (0,120 g, 0,853 mmoles) a una disolución agitada de **intermedio 10** (0,125 g, 0,609 mmoles) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió *N,N*-dimetilanilina (0,108 ml, 0,853 mmoles) y, tras agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió HATU (0,301 g, 0,792 mmoles).  
 5 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío*, y el residuo se trituró con DIPE para producir el **compuesto 6** (0,133 g, 66% de rendimiento)  
 10 como un sólido blanco.

### Ejemplo B8

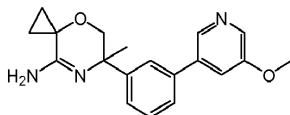
Preparación del **compuesto 9**: *rac*-*N*-{3-[5-amino-6-fluoro-3-metil-6-(trifluorometil)-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il]fenil}-5-cloropiridin-2-carboxamida.



15 Se añadieron fosfato de potasio tribásico (anhidro) (0,12 g, 0,56 mmoles), yoduro de cobre(I) (0,003 g, 0,014 mmoles) y (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-diaminociclohexano (0,003 g, 0,028 mmoles) a una disolución agitada de **intermedio 14** (0,1 g, 0,28 mmoles) y 5-cloro-2-piridincarboxamida (0,044 g, 0,28 mmoles) en DMF desgasificada (1 ml) en un tubo cerrado herméticamente y bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 180°C durante 135 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con agua (10 ml),  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso saturado (20 ml), DCM (50 ml) y se agitó durante  
 20 1 hora a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0,5/99,5). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío*. El residuo se cristalizó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (0,5 ml). Después, se añadió heptano (2 ml), y la mezcla resultante se agitó en un vial cerrado herméticamente durante 2 horas a 60°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, los cristales se filtraron y se secaron *a vacío* para producir como un diastereoisómero individual el **compuesto 9** (0,015 g, 13% de rendimiento)  
 25 como cristales blancos.

### Ejemplo B9

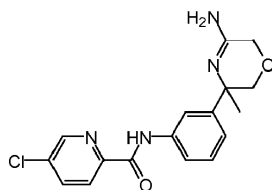
Preparación del **compuesto 16**: *rac*-6-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-6-metil-4-oxa-7-azaespiro[2,5]oct-7-en-8-amina.



30 Una mezcla de **intermedio 22** (0,023 g, 0,068 mmoles) y  $\text{NH}_3$  2 M en MeOH (5 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120°C durante 7 días. Después, el disolvente se evaporó *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir el **compuesto 16** (0,009 g,  
 35 40% de rendimiento) como un vidrio amarillo.

### Ejemplo B10

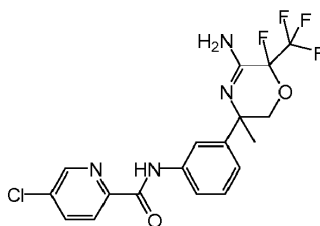
Preparación del **compuesto 12**: (*R*)-*N*-[3-(5-amino-3-metil-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il)fenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida.



Se añadió ácido 5-cloro-2-piridincarboxílico (0,27 g, 1,717 mmoles) a una disolución agitada de **intermedio 26** (0,235 g, 1,145 mmoles) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadió *N,N*-dimetilanimilina (0,218 ml, 1,717 mmoles) y, tras agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, se añadió HATU (0,500 g, 1,317 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron a *vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 4/96). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a *vacío*. El producto resultante se trituró con DIPE, se filtró y se secó. El producto se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/EtOAc 0/100 hasta 4/96). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a *vacío* para producir el **compuesto 12** (0,16 g, 41% de rendimiento).

### Ejemplo B11

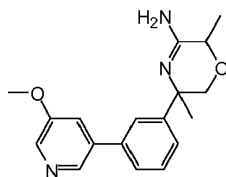
Preparación del **compuesto 15**: (*R\*,R\**)-*N*-{3-[5-amino-6-fluoro-3-metil-6-(trifluorometil)-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il]fenil}-5-cloropiridin-2-carboxamida.



Una muestra de **compuesto 9** (0,01 g) se separó en los enantiómeros correspondientes (*R,R*) y (*S,S*) mediante SFC preparativa (Chiralpak® Daicel OD 20 x 250 mm, fase móvil CO<sub>2</sub>, iPrOH con 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) para producir el **compuesto 15** (0,0038 g) como cristales blancos.

### Ejemplo B12

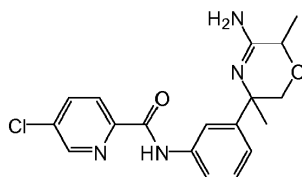
Preparación del **compuesto 18**: *trans*-*rac*-5-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-2,5-dimetil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-amina y del **compuesto 19**: *cis*-*rac*-5-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-2,5-dimetil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-amina.



Se añadió EtOH (3 ml) a una suspensión de **intermedio 30** (0,1 g, 0,25 mmoles), diacetato de *trans*-(bisdiciclohexilamina)paladio [DAPCy, CAS 628339-96-8] (0,015 g, 0,025 mmoles), fosfato de potasio (0,27 g, 1,26 mmoles) y éster pinacólico del ácido 3-metoxi-5-piridinborónico (0,077 g, 0,50 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con agua y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron a *vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 4/96). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a *vacío*, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18 XBridge 19 x 100 5 μm), fase móvil (gradiente desde 80% de disolución al 0,1% en agua de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H/NH<sub>4</sub>OH pH 9, 20% CH<sub>3</sub>CN hasta 0% de disolución al 0,1% en agua de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H/NH<sub>4</sub>OH pH 9, 100% de CH<sub>3</sub>CN) para producir el **compuesto 18** (0,0046 g, 6% de rendimiento; isómero *trans*) como un sólido blanco. Las fracciones que quedan se combinaron y se volvieron a purificar mediante HPLC preparativa (las mismas condiciones que antes) para producir un residuo que se diluyó posteriormente con agua y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó a *vacío* para producir el **compuesto 19** (0,011 g, 14% de rendimiento; isómero *cis*) como un sólido blanco.

### Ejemplo B13

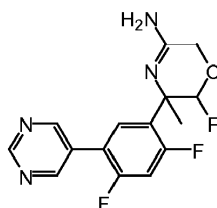
Preparación del **compuesto 20**: *trans*-*rac*-N-[3-(5-Amino-3,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il)fenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida y del **compuesto 151**: *cis*-*rac*-N-[3-(5-Amino-3,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il)fenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida.



- 5 Se añadió ácido 5-cloro-2-piridincarboxílico (0,180 g, 1,14 mmoles) a una disolución agitada **intermedio 32** (0,2 g, 0,91 mmoles) en DCM (8 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadió *N,N*-dimetilanilina (0,15 ml, 1,19 mmoles) y, tras agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió HATU (0,382 g, 1 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto
- 10 bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 4/96). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío*, y el residuo se trituró con heptano para producir el **compuesto 20** (0,129 g, 39% de rendimiento; isómero *trans*) como un sólido blanco. Las fracciones que quedan se combinaron y se volvieron a purificar mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 3/97). Las fracciones deseadas
- 15 se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir el **compuesto 151** (0,049 g, 15% de rendimiento; isómero *cis*) como un sólido blanco.

#### Ejemplo B14

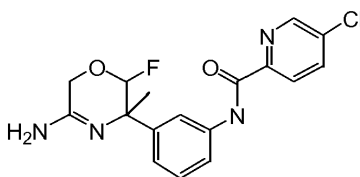
- Preparación del **compuesto 82**: (*S*\*,*S*\*)-5-(2,4-difluoro-5-pirimidin-5-ilfenil)-6-fluoro-5-metil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-amina y del **compuesto 148**: (*R*\*,*R*\*)-5-(2,4-difluoro-5-pirimidin-5-ilfenil)-6-fluoro-5-metil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-amina y del **compuesto 83**: *trans*-*rac*-5-(2,4-difluoro-5-pirimidin-5-ilfenil)-6-fluoro-5-metil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-amina.



- 25 Se disolvieron **intermedio 39** (0,25 g, 0,774 mmoles), ácido 5-pirimidinilborónico (0,143 g, 1,16 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,089 g, 0,077 mmoles) en una mezcla de 1,4-dioxano (11 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (disol. sat., 7,5 ml). La mezcla resultante se inundó con  $\text{N}_2$  y después se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 10/90). Las fracciones
- 30 deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir el **compuesto 83** (0,18 g, 72%). Este compuesto racémico se purificó entonces mediante SFC preparativa sobre Chiralpak Diacel AD (30 x 250 mm), fase móvil ( $\text{CO}_2$ , *iPrOH* con 0,2% de *iPrNH}\_2), produciendo el **compuesto 82** y el **compuesto 148** (0,050 g, 20% de rendimiento) como enantiómeros puros (ambos como compuestos sólidos).*

#### Ejemplo B15

- 35 Preparación del **compuesto 91**: *trans*-*rac*-N-[3-(5-amino-2-fluoro-3-metil-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il)fenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida y del **compuesto 85**: (*S*\*,*S*\*)-N-[3-(5-amino-2-fluoro-3-metil-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il)fenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida y del **compuesto 86**: (*R*\*,*R*\*)-N-[3-(5-amino-2-fluoro-3-metil-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il)fenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida.

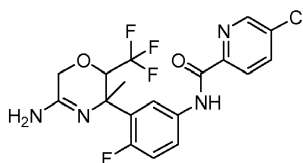


- 40 Se disolvió ácido 5-cloro-2-piridincarboxílico (0,176 g, 1,12 mmoles) en MeOH (5 ml), y se añadió DMTMM (0,37 g, 1,34 mmoles). Tras agitar la mezcla durante 5 minutos, se añadió a 0°C una disolución de **intermedio 47** (0,25 g, 1,12 mmoles) en MeOH (5 ml), y la mezcla se agitó durante 16 h adicionales. Después de eso, la mezcla de

- reacción se paralizó con NaOH (1M en H<sub>2</sub>O) a 0°C y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y el disolvente se evaporó a *vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 5/95), las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó a *vacío* para producir el **compuesto 91** (0,215 g, 53%). El **compuesto 91** se purificó entonces mediante SFC preparativa sobre Chiralpak Diacel AD (20 x 250 mm), fase móvil (CO<sub>2</sub>, iPrOH con 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>), las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo produciendo el **compuesto 85** (0,061 g, 15% de rendimiento) y el **compuesto 86** (0,064 g, 15,8% de rendimiento) como enantiómeros puros (ambos como compuestos sólidos).

#### Ejemplo B16

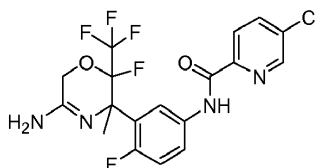
- 10 Preparación del **compuesto 107**: *trans*-rac-N-{3-[5-amino-3-metil-2-(trifluorometil)-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il]-4-fluorofenil}-5-cloropiridin-2-carboxamida.



- 15 El compuesto del Ejemplo B16 se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo B15. Partiendo del **intermedio 55** (0,2 g, 0,24 mmoles), se obtuvo el **compuesto 107** (0,085 g, 82% de rendimiento) como un compuesto sólido.

#### Ejemplo B17

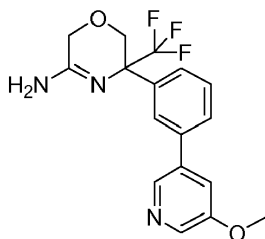
- 20 Preparación de *trans*-rac-N-{3-[5-amino-2-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il]-4-fluorofenil}-5-cloropiridin-2-carboxamida y del **compuesto 110**: (2*S*\*,3*R*\*)-N-{3-[5-amino-2-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il]-4-fluorofenil}-5-cloropiridin-2-carboxamida y del **compuesto 109**: (2*R*\*,3*S*\*)-N-{3-[5-amino-2-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il]-4-fluorofenil}-5-cloropiridin-2-carboxamida



- 25 El **compuesto 110** y el **compuesto 109**, se sintetizaron siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo B15. Partiendo del **intermedio 60** (0,465 g; 1,5 mmoles), se obtuvo el derivado de [3-(5-amino-2-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-amida del ácido *trans*-rac-5-cloro-piridin-2-carboxílico (0,55 g, 79%). Este compuesto racémico se purificó entonces mediante SFC preparativa sobre Chiralpak Diacel AD (20 x 250 mm), fase móvil (CO<sub>2</sub>, iPrOH con 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>), para producir el **compuesto 110** (0,2 g, 29,5%) y el **compuesto 109**. Este último derivado se disolvió entonces en Et<sub>2</sub>O y se convirtió en la sal del ácido clorhídrico añadiendo HCl (1M en Et<sub>2</sub>O, 1 ml). El disolvente se evaporó para producir el **compuesto 109** como la sal de hidrocloreuro (0,19 g, 24% de rendimiento).

#### 30 Ejemplo B18

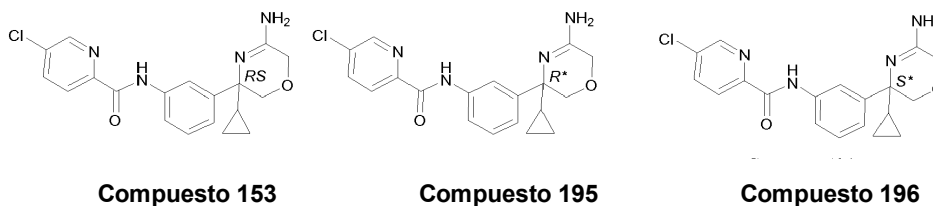
- Preparación del **compuesto 152**: rac-5-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-5-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-amina



- 35 El **compuesto 152** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo B4, método B. De este modo, partiendo del **intermedio 66** (0,08 g, 0,217 mmoles), se obtuvo el **compuesto 152** como un sólido blanco (0,06 g, 78,6% de rendimiento).

#### Ejemplo B19

Preparación del **compuesto 153**: rac-N-[3-(5-Amino-3-ciclopropil-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il)fenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida, y los **compuestos** enantioméricos correspondientes **195** y **196**.

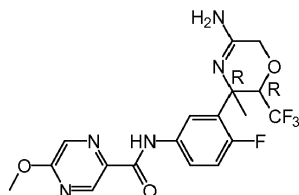


- 5 El **compuesto 153** se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito en el Ejemplo B15. De este modo, partiendo del **intermedio 72** (0,09 g, 0,385 mmoles), se obtuvo el **compuesto 153** como un sólido blanco (0,067 g, 47,4% de rendimiento).

Este compuesto racémico se purificó entonces mediante SFC preparativa sobre Chiralpak Daicel OD-H5  $\mu$ M (20 x 250 mm), fase móvil (CO<sub>2</sub>, EtOH con 0,3% de iPrNH<sub>2</sub>), produciendo las dos fracciones enantiopuras (0,027 g cada una). Ambas fracciones se purificaron adicionalmente vía cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 3/97). Las fracciones deseadas para cada enantiómero se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir el **compuesto 195** (0,015 g), y el **compuesto 196** (0,013 g) tras triturar en n-heptano.

#### Ejemplo B21

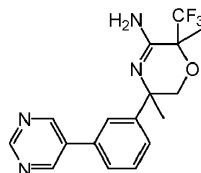
- 15 Preparación del **compuesto 166**: (2R,3R)-N-{3-[5-amino-3-metil-2-(trifluorometil)-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il]-4-fluorofenil}-5-metoxipirazin-2-carboxamida



20 Se disolvió ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico (0,106 g, 0,69 mmoles) en MeOH (14 ml), y se añadió DMTMM (0,24 g, 0,82 mmoles). Tras agitar la mezcla durante 5 minutos, se añadió a 0°C una disolución de **intermedio 93** (0,20 g, 0,687 mmoles) en MeOH (14 ml), y la mezcla se agitó durante 6 h adicionales. El disolvente se evaporó *a vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 5/95), las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó *a vacío*. El residuo se trituró con DIPE para dar el **compuesto 166** (0,190 g, 65% de rendimiento).

#### Ejemplo B22

- 25 Preparación del **compuesto 161**: *trans*-rac-2,5-dimetil-5-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-amina y del **compuesto 162**: *cis*-rac-2,5-dimetil-5-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-amina.



Compuesto 161: *cis* racémico

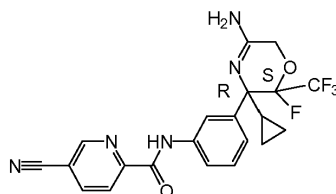
- 30 Compuesto 162: *trans* racémico

35 Una disolución 2M de trimetilaluminio en tolueno (42  $\mu$ l, 0,084 mmoles) se añadió a una disolución agitada de **intermedio 94** (0,03 g, 0,084 mmoles) en tolueno (1,5 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora, después se enfrió hasta r.t. Se añadió una disolución ac. sat. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, la mezcla se filtró, y el filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío*. El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (RP Sunfire Prep C18 OBD-10  $\mu$ M 30 x 150 mm), fase móvil (un gradiente desde disolución al 0,5% en agua de NH<sub>4</sub>OAc + 10% de MeCN hasta MeCN). Cada una de las dos fracciones que contienen el **compuesto 161** y **162**, respectivamente, se purificaron

adicionalmente vía HPLC preparativa (RP Sunfire Prep C18 OBD-10  $\mu$ M 30 x 150 mm), fase móvil (un gradiente desde disolución al 0,25% en agua de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  hasta MeCN) para producir el **compuesto 161** (0,011 g, 38% de rendimiento) y el **compuesto 162** (0,013 g, 44% de rendimiento).

### Ejemplo B23

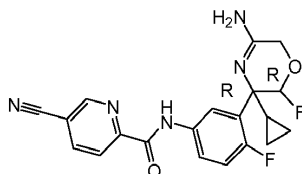
- 5 Preparación del **compuesto 199**: (2*S*,3*R*)-*N*-{3-[5-amino-3-ciclopropil-2-fluoro-2-(trifluorometil)-3,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-il]fenil}-5-cianopiridin-2-carboxamida



- 10 Se disolvió ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico (0,182 g, 1,23 mmoles) en MeOH (24 ml), y se añadió DMTMM (0,435 g, 1,48 mmoles). Tras agitar la mezcla durante 5 minutos, se añadió a 0°C una disolución de **intermedio 106** (0,39 g, 1,23 mmoles) en MeOH (24 ml), y la mezcla se agitó durante 4 h adicionales. La mezcla se repartió entre DCM y una disolución ac. sat. de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron, y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; metanol/DCM 0/100 hasta 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío. El residuo se cristalizó en DIPE para producir el **compuesto 199** (0,235 g, 43% de rendimiento).

### 15 Ejemplo B24

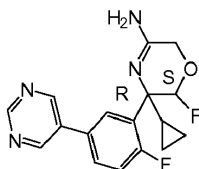
Preparación del **compuesto 214**: (2*R*,3*R*)-*N*-[3-(5-amino-3-ciclopropil-2-fluoro-3,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida



- 20 Se disolvió ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico (0,088 g, 0,6 mmoles) en MeOH (25 ml), y se añadió DMTMM (0,211 g, 0,718 mmoles). Tras agitar la mezcla durante 5 minutos, se añadió a 0°C una disolución de **intermedio 120** (0,160 g, 0,6 mmoles) en MeOH (10 ml), y la mezcla se agitó durante 6 h adicionales. El disolvente se evaporó a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 5/95), las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se trituró con DIPE para dar el **compuesto 214** (0,05 g, 21% de rendimiento).

### 25 Ejemplo B25

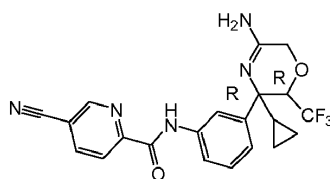
Preparación del **compuesto 224**: (5*R*,6*S*)-5-ciclopropil-6-fluoro-5-(2-fluoro-5-pirimidin-5-ilfenil)-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina



- 30 Se disolvieron **intermedio 119** (0,3 g, 0,906 mmoles), ácido 5-pirimidinilborónico (0,168 g, 1,36 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,104 g, 0,091 mmoles) en una mezcla de 1,4-dioxano (13 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (disol. sat., 1 ml). La mezcla resultante se inundó con  $\text{N}_2$  y después se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para producir el **compuesto 224** (0,15 g, 50% de rendimiento).

### Ejemplo B26

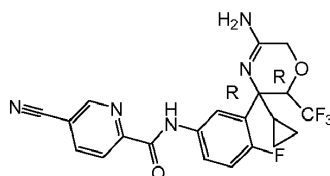
Preparación del **compuesto 225**: (2*R*,3*R*)-*N*-{3-[5-amino-3-ciclopropil-2-(trifluorometil)-3,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-il]fenil}-5-cianopiridin-2-carboxamida



- 5 Se disolvió ácido 5-ciano-2-piridincarboxílico (0,413 g, 1,169 mmoles) en MeOH (46 ml), y se añadió DMTMM (0,413 g, 1,4 mmoles). Tras agitar la mezcla durante 5 minutos, se añadió a 0°C una disolución de **intermedio 126** (0,35 g, 1,169 mmoles) en MeOH (15 ml), y la mezcla se agitó durante 4 h adicionales. El disolvente se evaporó *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; metanol/DCM 0/1000 hasta 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío*. El residuo se disolvió entonces en Et<sub>2</sub>O y se convirtió en la sal de HCl mediante adición de HCl (1M en Et<sub>2</sub>O). El disolvente se evaporó, y el sólido resultante se cristalizó en Et<sub>2</sub>O para producir el **compuesto 225** (0,1 g, 18% de rendimiento) como la sal de hidrocloreto.

#### Ejemplo B27

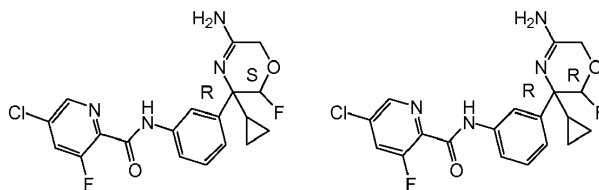
- 10 Preparación del **compuesto 229**: (2*R*,3*R*)-N-[3-[5-amino-3-ciclopropil-2-(trifluorometil)-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il]-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida



- 15 Se disolvió ácido 5-ciano-2-piridincarboxílico (0,102 g, 0,693 mmoles) en MeOH (28 ml), y se añadió DMTMM (0,245 g, 0,832 mmoles). Tras agitar la mezcla durante 5 minutos, se añadió a 0°C una disolución de **intermedio 133** (0,22 g, 0,693 mmoles) en MeOH (10 ml), y la mezcla se agitó durante 4 h adicionales. El disolvente se evaporó *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; metanol/DCM 0/100 hasta 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío*. El residuo se cristalizó en DIPE para producir el **compuesto 229** (0,17 g, 54% de rendimiento).

#### Ejemplo B28

- 20 Preparación del **compuesto 249**: (2*S*,3*R*)-N-[3-(5-amino-3-ciclopropil-2-fluoro-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il)fenil]-5-cloro-3-fluoropiridin-2-carboxamida y del **compuesto 250**: (2*R*,3*R*)-N-[3-(5-amino-3-ciclopropil-2-fluoro-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il)fenil]-5-cloro-3-fluoropiridin-2-carboxamida

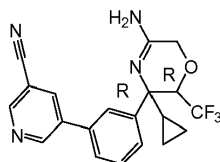


**compuesto 249**

**compuesto 250**

- 25 Se disolvió ácido 5-cloro-3-fluoropiridin-2-carboxílico (0,253 g, 1,444 mmoles) en MeOH (49 ml), y se añadió DMTMM (0,461 g, 1,564 mmoles). Tras agitar la mezcla durante 5 minutos, se añadió a 0°C una disolución de una mezcla de **intermedios 138** y **139** (0,3 g, 0,1,2 mmoles) en MeOH (20 ml), y la mezcla se agitó durante 6 h adicionales. El disolvente se evaporó *a vacío*. El bruto material se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 5/95). Las fracciones deseadas de cada diastereómero se recogieron, y el disolvente se evaporó *a vacío* para producir el **compuesto 249** (0,03 g, 6% de rendimiento) y el **compuesto 250** (0,082 g, 18% de rendimiento) como sólidos tras precipitar en DIPE.
- 30

#### Ejemplo B29 Preparación del compuesto 253: (5*R*,6*R*)-5-[3-[5-amino-3-ciclopropil-2-(trifluorometil)-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il]fenil]piridin-3-carbonitrilo

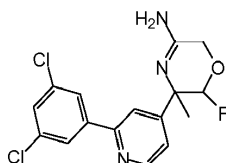




Se disolvieron **intermedio 124** (0,1 g, 0,275 mmoles), ácido 5-ciano-3-piridinilborónico (0,061 g, 0,41 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,048 g, 0,041 mmoles) en una mezcla de 1,4-dioxano (4 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (disol. sat., 0,5 ml). La mezcla resultante se inundó con N<sub>2</sub> y después se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol/DCM 0/100 hasta 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir el **compuesto 253** (0,025 g, 24% de rendimiento).

### Ejemplo B30

Preparación del **compuesto 277**: (5*R*\*,6*R*\*)-5-[2-(3,5-diclorofenil)piridin-4-il]-6-fluoro-5-metil-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina, del **compuesto 278**: (5*S*\*,6*S*\*)-5-[2-(3,5-diclorofenil)piridin-4-il]-6-fluoro-5-metil-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina y del **compuesto 279**: *cis*-*rac*-5-[2-(3,5-diclorofenil)piridin-4-il]-6-fluoro-5-metil-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-amina.

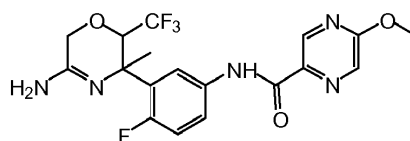


Se disolvieron **intermedio 157** (0,073 g, 0,212 mmoles), ácido 3,5-diclorofenilborónico (0,082 g, 0,425 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,024 g, 0,021 mmoles) en una mezcla de 1,4-dioxano (4 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (disol. sat., 2 ml). La mezcla resultante se inundó con N<sub>2</sub> y después se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua y después se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se disolvió en DCM (5 ml), y se añadió TFA (0,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; metanol/DCM 0/100 hasta 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron *a vacío* para producir un aceite, que se cristalizó en DIPE como un sólido blancuzco (0,025 g, 33% de rendimiento).

Esta mezcla racémica de diastereómeros se purificó entonces mediante SFC preparativa sobre Chiralpak Diacel OD-H5 μM (20 x 250 mm), fase móvil (CO<sub>2</sub>, iPrOH con 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>), las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron produciendo el **compuesto 278** (0,0074 g, 10% de rendimiento), el **compuesto 277** (0,008 g, 11% de rendimiento) y el **compuesto 279** (0,0072 g, 9,6% de rendimiento).

### Ejemplo B31

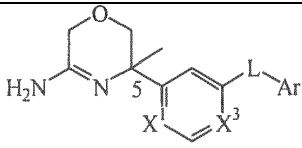

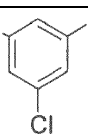


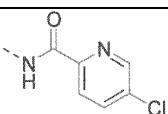
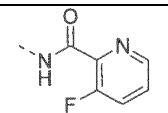
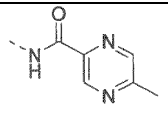



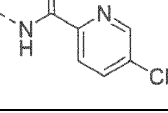
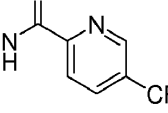
Preparación del **compuesto 166**: (2*R*,3*R*)-*N*-{3-[5-amino-3-metil-2-(trifluorometil)-3,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-il]-4-fluorofenil}-5-metoxipirazin-2-carboxamida.

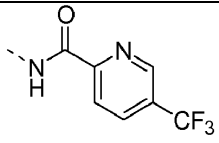
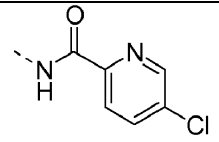
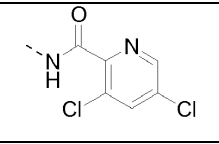
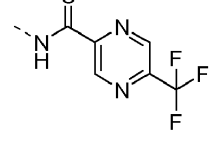
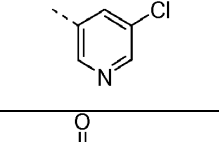
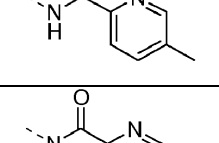
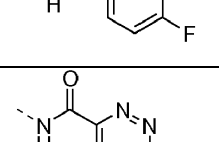
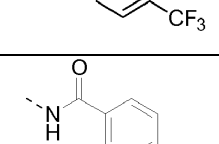
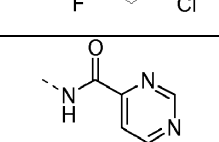
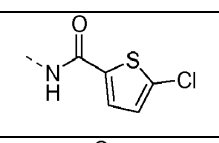
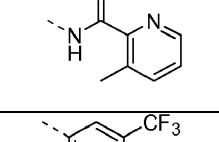
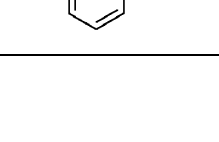



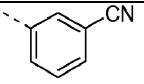
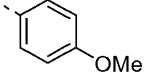
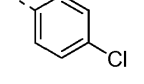
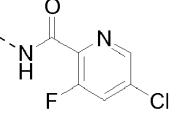
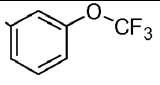
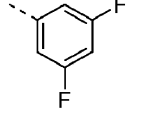
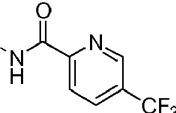
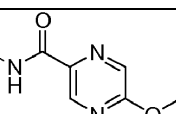
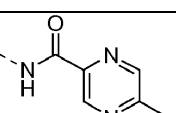
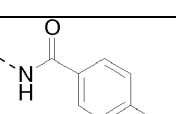
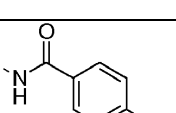
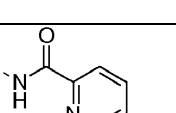
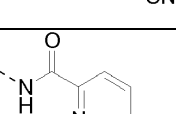
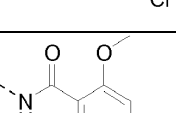
Se disolvió ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico (0,009 g, 0,05 mmoles) en MeOH (2 ml), y se añadió DMTMM (0,018 g, 0,06 mmoles). Tras agitar la mezcla durante 5 minutos, se añadió a 0°C una disolución de **intermedio 158** (0,02 g, 0,05 mmoles) en MeOH (1 ml), y la mezcla se agitó durante 20 h adicionales. La mezcla se concentró *a vacío*. El producto bruto se disolvió en DCM (1 ml), y se añadió TFA (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se evaporaron *a vacío* para producir el **compuesto 166** (0,02 g, 84% de rendimiento).

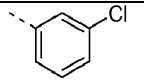
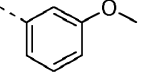
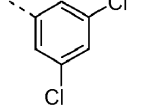
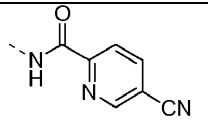
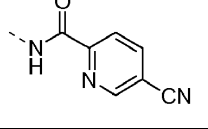
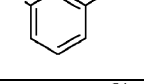
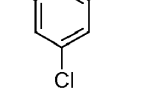
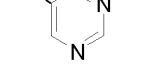
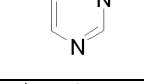
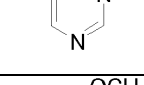
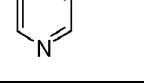
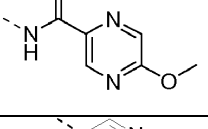
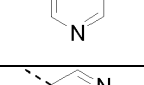
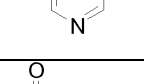
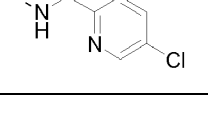
Los compuestos 1 a 280 en las tablas 1-13 dan los compuestos que se prepararon mediante analogía con uno de los Ejemplos anteriores. En el caso de que no se indique la forma salina, el compuesto se obtuvo como una base libre. "Ej. No." se refiere al número del Ejemplo según cuyo protocolo se sintetizó el compuesto. "Co. No." significa número de compuesto.

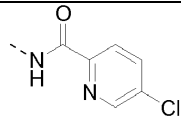
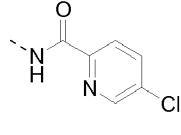
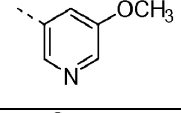
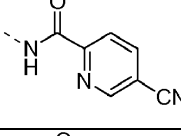
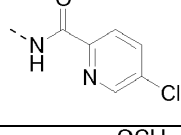
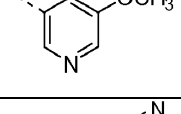
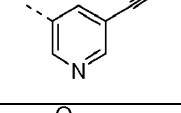
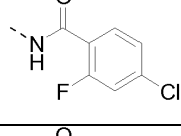
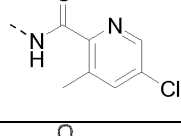
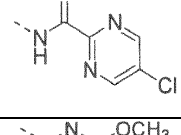
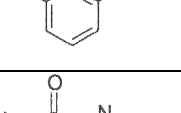
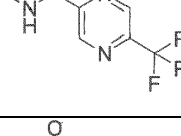
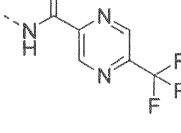
La Tabla 1 muestra compuestos de referencia

					
Co. N°	Ej. N°	X <sup>1</sup>	X <sup>3</sup>	---L-Ar	Estereoquímica de C <sub>5</sub>
1	B1	CH	CH		RS .Sal de TFA
2	B2	CH	CH		RS
3	B3	CH	CH		RS .Sal de TFA
4	B4	CH	CH		RS
5	B6	CH	CH		RS
6	B7	CH	CH		RS
7	B7	CH	CH		RS
8	B5	CH	CH		R*
10	B1	CH	CH		RS
11	B1	CH	CH		RS
12	B10	CH	CH		R .Sal de HCl
13	B7	CF	CF		RS

14	B7	CH	CH		RS
17	B7	CF	CH		RS
21	B15	CF	CH		R
22	B15	CF	CH		R
23	B2	CF	CF		R
24	B15	CF	CH		R
25	B15	CF	CH		R
26	B15	CF	CH		R
27	B15	CF	CH		R .Sal de HCl
28	B15	CF	CH		R
29	B15	CF	CH		R
30	B3	CF	CH		R
31	B3	CF	CF		R

32	B3	CF	CF		R
33	B3	CF	CF		R
34	B3	CF	CF		R
35	B15	CF	CH		R
36	B3	CF	CF		R .Sal de HCl
37	B3	CF	CF		R
38	B15	CF	CH		R
39	B15	CF	CH		R
40	B15	CF	CH		R
41	B15	CF	CH		R
42	B15	CH	CH		RS .Sal de HCl
43	B15	CF	CH		R
44	B15	CF	CH		R
45	B15	CF	CH		R

46	B3	CF	CF		R
47	B3	CF	CF		R
48	B3	CF	CF		R
49	B15	CH	CH		S*
50	B15	CH	CH		R*
51	B4 (método B)	CH	CH		R
52	B4 (método B)	CH	CH		R
53	B3	CF	CH		S*
54	B3	CF	CH		R*
55	B3	CF	CF		R*
56	B3	CF	CH		R*
57	B7	CF	CH		RS
58	B3	CF	CH		RS
59	B3	CF	CF		RS
60	B3	CF	CF		RS

61	B7	CF	CH		S*
62	B7	CF	CH		R
63	B3	CF	CH		RS
64	B7	CH	CH		RS
65	B7	CF	CH		RS
66	B4 (método B)	CF	CF		RS
67	B3	CH	CH		RS
68	B15	CF	CH		R .Sal de HCl
143	B15	CF	CH		R
144	B15	CF	CH		R
145	B4 (método B)	CF	CF		R .Sal de HCl
146	B15	CH	CH		R
147	B15	CF	CH		R

155	B3	CF	CF		S
156	B3	CF	CH		R*

La Tabla 2 muestra compuestos de referencia

Co. N°	Ej. N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	---L-Ar	estereoquímica
9	B8	F			C <sub>2</sub> (RS);C <sub>5</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
15	B11	F			C <sub>2</sub> (R*);C <sub>5</sub> (R*) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
18	B12	CH <sub>3</sub>	H		C <sub>2</sub> (RS);C <sub>5</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
19	B12	H	CH <sub>3</sub>		C <sub>2</sub> (RS);C <sub>5</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (cis)
20	B13	CH <sub>3</sub>	H		C <sub>2</sub> (RS);C <sub>5</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
69	B15	F			C <sub>2</sub> (R*);C <sub>5</sub> (R*) Enantiómero puro
70	B15	F			C <sub>2</sub> (R*);C <sub>5</sub> (R*) Enantiómero puro
71	B15	F			C <sub>2</sub> (S*);C <sub>5</sub> (R*) Enantiómero puro
151	B13	H	CH <sub>3</sub>		C <sub>2</sub> (RS);C <sub>5</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (cis)

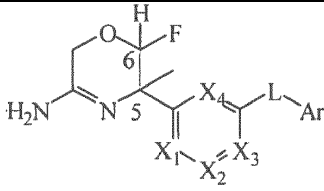

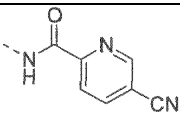
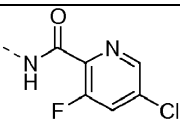
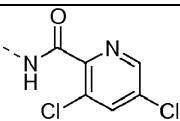
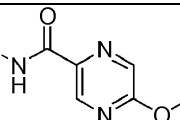
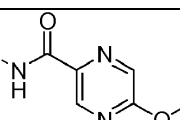




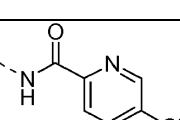
154	B11	F			C <sub>2</sub> (S*);C <sub>5</sub> (S*) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
157	B15	F			C <sub>2</sub> (S*);C <sub>5</sub> (S*) Enantiómero puro
158	B15	F			C <sub>2</sub> (S*);C <sub>5</sub> (S*) Enantiómero puro
161	B22	CH <sub>3</sub>			C <sub>2</sub> (RS);C <sub>5</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (cis)
162	B22	CH <sub>3</sub>			C <sub>2</sub> (RS);C <sub>5</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)

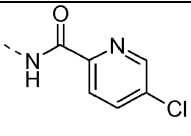
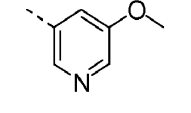
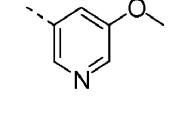
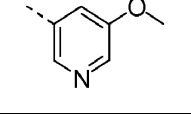
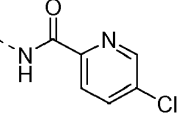
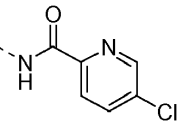
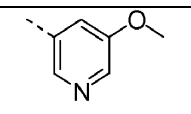
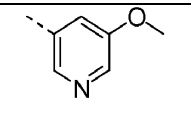
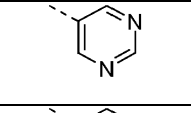
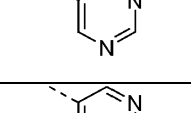
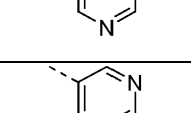
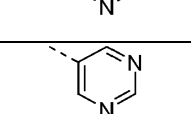
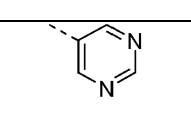
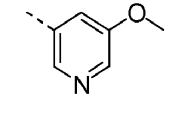

La Tabla 3 muestra compuestos de referencia

Co. N°	Ej. N°	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub>	---L-Ar	Estereoquímica de C <sub>5</sub>
16	B9	X <sub>1</sub> =X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		RS
72	B14	X <sub>1</sub> =X <sub>3</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>4</sub> =CH		RS
73	B15	X <sub>1</sub> =X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		R
74	B9	X <sub>1</sub> =X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		R .Sal de fumarato
149	B14	X <sub>1</sub> =X <sub>3</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>4</sub> =CH		s
150	B14	X <sub>1</sub> =X <sub>3</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>4</sub> =CH		R



Tabla 4

				
Co. N°	Ej. N°	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub>	---L-Ar	estereoquímica
75	B14	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R*);C <sub>6</sub> (S*) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
76	B15	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (Trans)
77	B15	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (Trans)
78	B15	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (Trans)
79	B15	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
80	B15	X <sub>1</sub> =X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (Trans)
81	B14	X <sub>1</sub> =X <sub>3</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R*);C <sub>6</sub> (S*) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
82	B14	X <sub>1</sub> =X <sub>3</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R*);C <sub>6</sub> (R*) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
83	B14	X <sub>1</sub> =X <sub>3</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
84	B14	X <sub>1</sub> =X <sub>3</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (Cis)
85	B15	X <sub>1</sub> =X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (S*);C <sub>6</sub> (S*) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro

86	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
87	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$
88	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
89	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
90	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
91	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Diaestereoisómero individual (trans)
92	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
93	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
94	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
95	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
96	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
97	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
98	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Single diastereoisomer (trans)
99	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Single diastereoisomer (cis)
100	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$

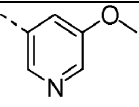
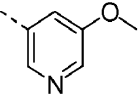
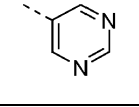
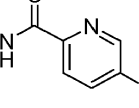
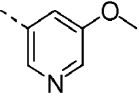
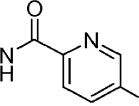
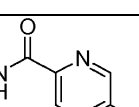
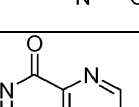
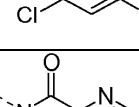
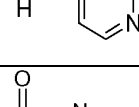
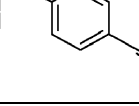
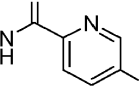
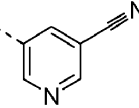
122	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (cis) Enantiómero puro
123	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
124	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
125	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
126	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
127	B14	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ (cis) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
128	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
129	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
130	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
131	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
132	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
133	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro

134	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
135	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
136	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (cis) Enantiómero puro
137	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (cis) Enantiómero puro
148	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
163	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
164	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
208	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
209	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
330	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
331	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
332	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro

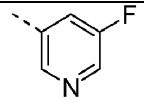
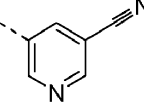
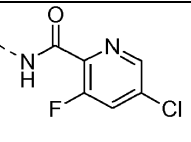
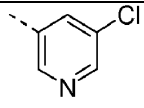
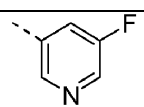
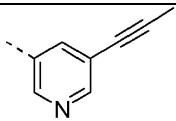
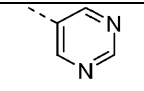
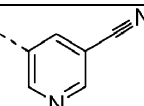
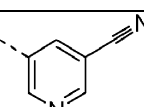
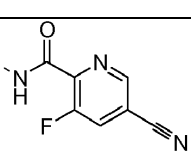
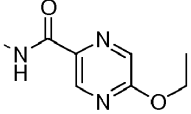
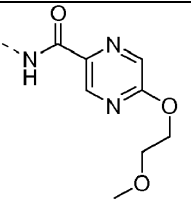
333	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
371	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
380	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
397	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
402	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
404	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro

Tabla 5

Co. N°	Ej. N°	$X_1, X_2, X_3, X_4$	--L-Ar	estereoquímica
101	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
102	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
103	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro

104	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
105	B14	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Diaestereoisómero individual (cis)
106	B14	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Diaestereoisómero individual (cis)
107	B16	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Diaestereoisómero individual (cis)
108	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Diaestereoisómero individual (cis)
165	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
166	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
167	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
168	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
169	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
170	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
171	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Diaestereoisómero individual (cis)
204	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (cis)

205	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (cis)
206	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (trans)
207	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (trans)
238	B14	$X_3=CF$ $X_1=X_2=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Diaestereoisómero individual (cis)
239	B14	$X_3=CF$ $X_1=X_2=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Diaestereoisómero individual (cis)
254	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
255	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
260	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
261	B21	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
265	B14	$X_3=CF$ $X_1=X_2=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (cis)
266	B14	$X_3=CF$ $X_1=X_2=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (cis)
267	B14	$X_3=CF$ $X_1=X_2=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (cis)
268	B14	$X_3=CF$ $X_1=X_2=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (cis)
308	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro

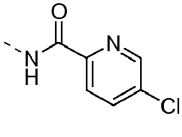
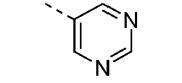
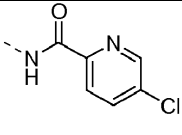
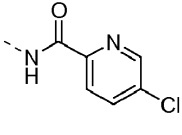
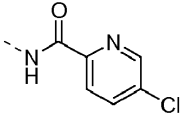
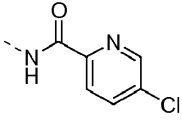
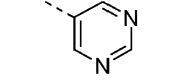
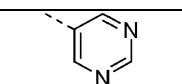
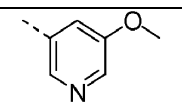
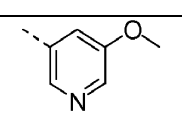
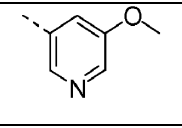
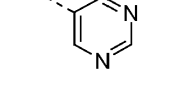
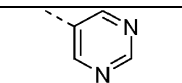
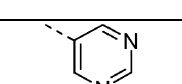
316	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
317	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
339	B21	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
340	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
341	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
342	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
343	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
350	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
351	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
357	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
372	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
373	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro

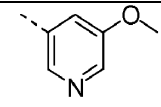
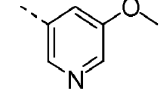
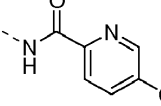
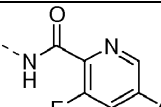
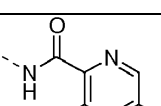
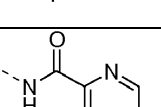
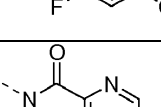
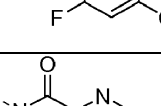
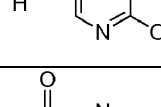
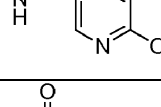
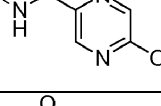
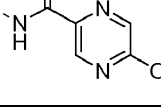
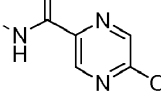


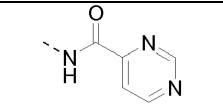
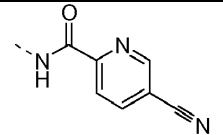
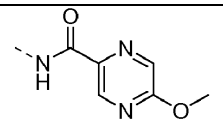
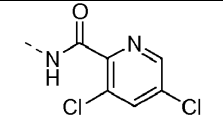
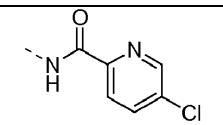
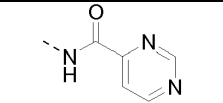
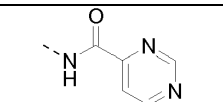
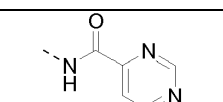
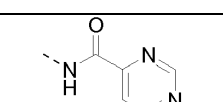
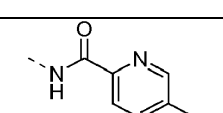
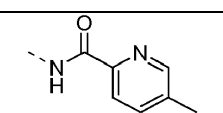
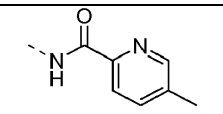
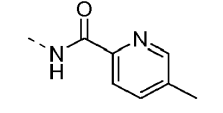
374	B21	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
375	B21	X <sub>1</sub> =X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
376	B21	X <sub>1</sub> =X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
377	B21	X <sub>1</sub> =X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
378	B21	X <sub>1</sub> =X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
379	B14	X <sub>1</sub> =X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
403	B21	X <sub>1</sub> =CF		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
		X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		

Tabla 6

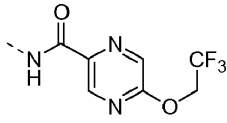
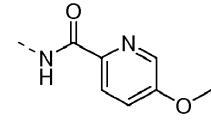
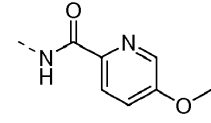
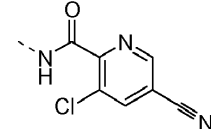
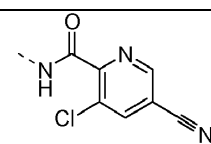
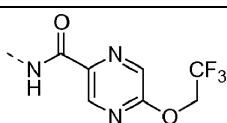
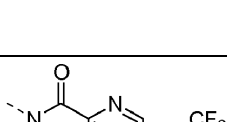
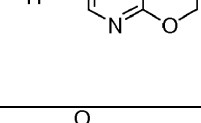
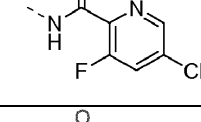
Co. N°	Ej. N°	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub>	--L-Ar	estereoquímica
109	B17	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (S*);C <sub>6</sub> (R*) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro .Sal de 2HCl

110	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
111	B14	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
112	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
113	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
114	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
115	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
116	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
117	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
118	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
119	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
120	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$
138	B14	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
139	B4	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
140	B4	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (cis) Enantiómero puro

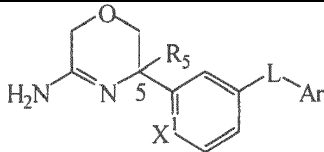
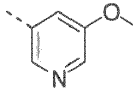

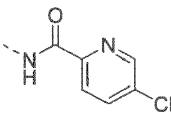

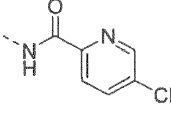

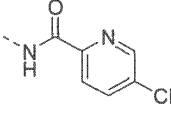

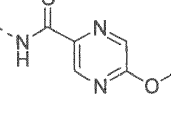
141	B4	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
142	B4	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (cis) Enantiómero puro
159	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro .Sal de 2HCl
172	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (cis) Enantiómero puro
173	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
174	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (cis) Enantiómero puro
175	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
176	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (cis) Enantiómero puro
177	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
178	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (cis) Enantiómero puro
179	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
180	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
181	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro

182	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
183	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
184	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual (cis) Enantiómero puro
185	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual (cis) Enantiómero puro
186	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual (cis) Enantiómero puro
187	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (cis) Enantiómero puro
188	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
189	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (cis) Enantiómero puro
190	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
191	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (cis) Enantiómero puro
192	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
193	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual (trans) Enantiómero puro
194	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual (cis) Enantiómero puro

210	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
211	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
212	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
213	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
240	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
241	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
242	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
243	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
245	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
246	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
247	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
248	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro

263	B17	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (RS) Dos diastereoisómeros
304	B17	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
305	B17	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (S) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
306	B17	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
307	B17	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (S) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
318	B21	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
319	B21	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (S) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
355	B21	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (S) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
356	B21	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro

La Tabla 7 muestra compuestos de referencia

					
Co. N°	Ej. N°	R <sub>5</sub>	X <sup>1</sup>	---L-Ar	Estereoquímica de C <sub>5</sub>
152	B18	-CF <sub>3</sub>	X <sup>1</sup> =H		RS
153	B19		X <sup>1</sup> =H		RS
195	B19		X <sup>1</sup> =H		R* Enantiómero puro
196	B19		X <sup>1</sup> =H		S* Enantiómero puro
299	B23		X <sup>1</sup> =F		R Enantiómero puro

La Tabla 8 muestra compuestos de referencia

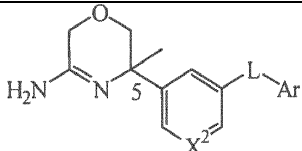
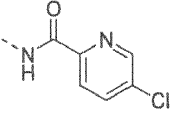
					
Co. N°	Ej. N°	X <sup>2</sup>	---L-Ar	Estereoquímica de C <sub>5</sub>	
197	B15	C-CF <sub>3</sub>		RS	

Tabla 9

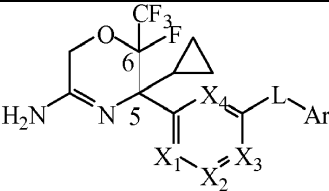
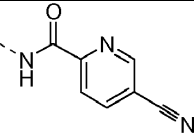
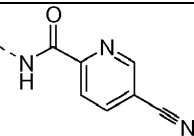
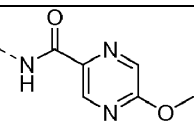
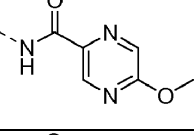
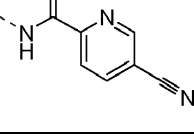
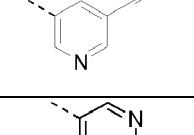
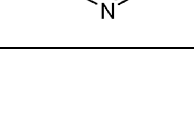
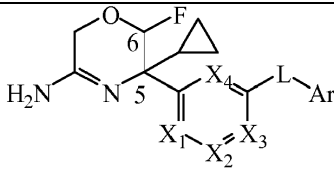
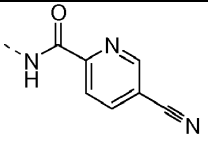
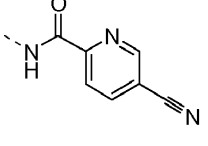
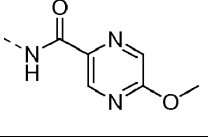
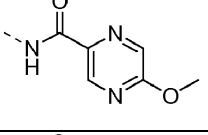
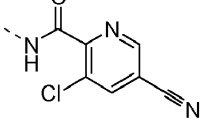
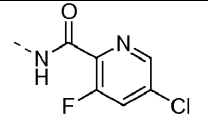
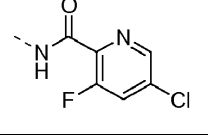
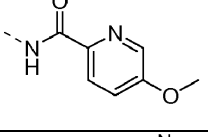
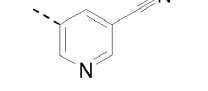
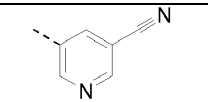
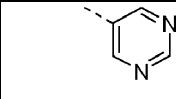
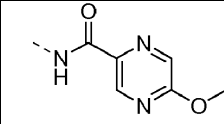
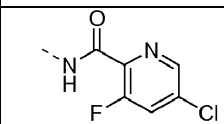
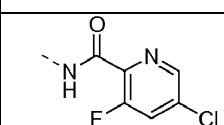
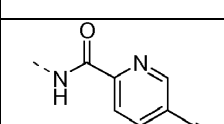
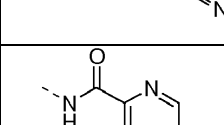
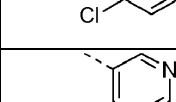
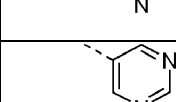
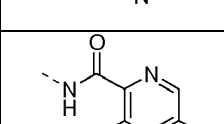
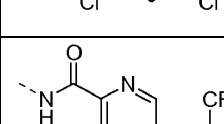
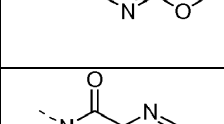
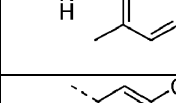
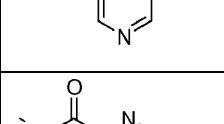
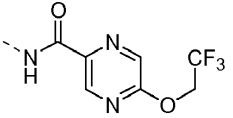
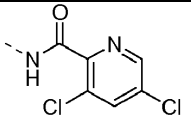
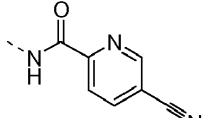
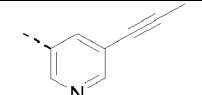
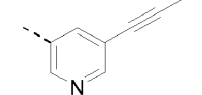
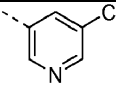
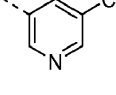
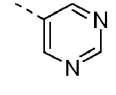
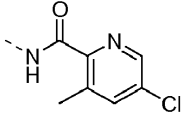
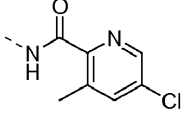
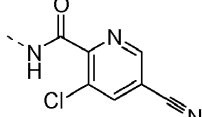
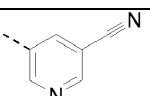
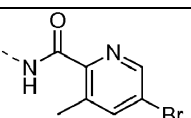
				
Co. N°	Ej. N°	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub>	--L-Ar	estereoquímica
198	B23	X <sub>1</sub> =X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
199	B23	X <sub>1</sub> =X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (S) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
202	B23	X <sub>1</sub> =X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro .Sal de HCl
203	B23	X <sub>1</sub> =X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (S) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro .Sal de HCl
262	B23	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (S) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
271	B25	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (S) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
312	B25	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (S) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro

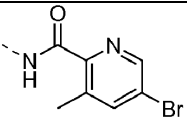
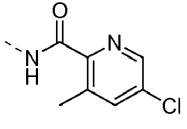
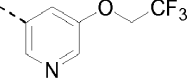
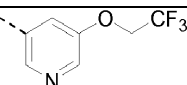
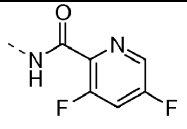
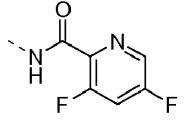
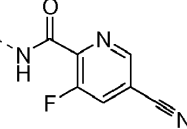
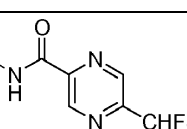
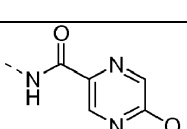
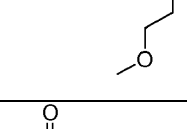
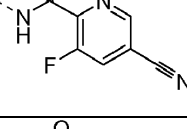


Tabla 10

				
Co. N°	Ej. N°	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub>	---L-Ar	estereoquímica
214	B24	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
215	B24	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (S) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
216	B24	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
217	B24	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (S) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
218	B24	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
219	B24	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
220	B24	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (S) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
221	B24	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
222	B25	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (R) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
223	B25	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> =X <sub>4</sub> =CH		C <sub>5</sub> (R);C <sub>6</sub> (S) Diaestereoisómero individual Enantiómero puro

224	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
244	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro .Sal de HCl
249	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
250	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
251	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
256	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
257	B25	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
258	B25	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
259	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
264	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
272	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
273	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
274	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro

275	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
276	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
280	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
292	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
293	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
294	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
295	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
296	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
297	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
298	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
309	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
311	B25	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
313	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro

314	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
315	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
321	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
322	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
325	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
326	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
327	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
337	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
344	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
345	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
347	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro

348	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
349	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
370	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
406	B25	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
407	B25	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro

Tabla 11

Co. N°	Ej. N°	$X_1, X_2, X_3, X_4$	---L-Ar	estereoquímica
225	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro .Sal de HCl
226	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
227	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
228	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
229	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro

230	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
231	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
232	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
233	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
234	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
235	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
253	B29	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
269	B29	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
270	B29	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
286	B29	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
287	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
288	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
289	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro

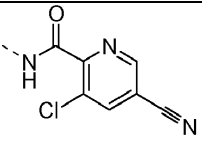
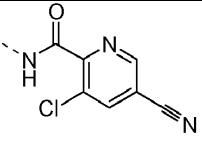
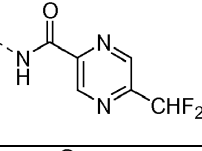
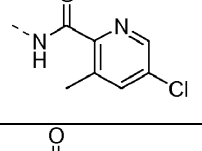
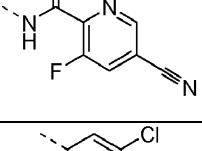
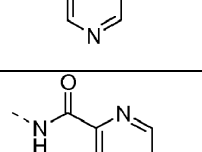
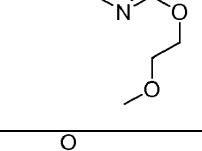
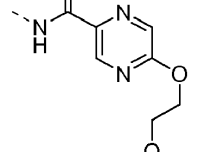
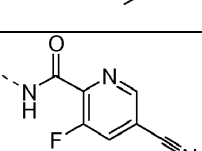
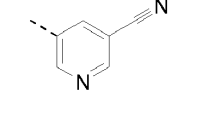
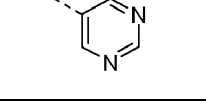
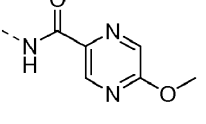
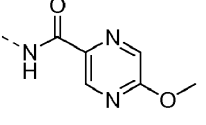
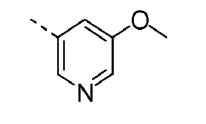
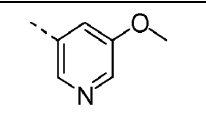
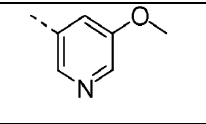
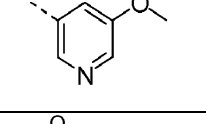
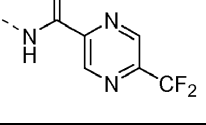
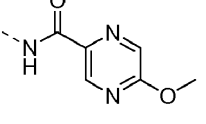
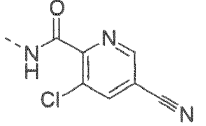
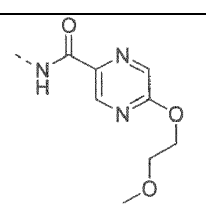
290	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
291	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
323	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
324	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
328	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
329	B29	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
338	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
346	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
405	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro

Tabla 12

Co. N°	Ej. N°	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub> , X <sub>4</sub>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	---L-Ar	estereoquímica
252	B23	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> = X <sub>4</sub> =CH	R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS)
281	B24	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> = X <sub>4</sub> =CH	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
282	B24	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> = X <sub>4</sub> =CH	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (cis)
283	B24	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> = X <sub>4</sub> =CH	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
284	B27	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> = X <sub>4</sub> =CH	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub>		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (cis)
285	B27	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> = X <sub>4</sub> =CH	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub>		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (cis)
300	B23	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> = X <sub>4</sub> =CH	R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (cis)
301	B23	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> = X <sub>4</sub> =CH	R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
302	B25	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> = X <sub>4</sub> =CH	R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (cis)
303	B25	X <sub>1</sub> =CF X <sub>2</sub> =X <sub>3</sub> = X <sub>4</sub> =CH	R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)



310	B29	$X_1=CF$ $X_2=X_3=$ $X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Diaestereoisómero individual (cis)
320	B25	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
334	B23	$X_1=CF$ $X_2=X_3=$ $X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Diaestereoisómero individual (trans)
359	B25	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
360	B14	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$ $R^4=C_3$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual (cis)
361	B14	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual (trans)
362	B14	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual (cis)
363	B14	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual (trans)
364	B25	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
365	B25	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(S)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
366	B25	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
368	B25	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro

369	B25	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(R)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
395	B23	$X_1=CF$ $X_2=X_3=$ $X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Diaestereoisómero individual (cis)
396	B23	$X_1=CF$ $X_2=X_3=$ $X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Diaestereoisómero individual (cis)

Tabla 13

Co. N°	Ej. N°	$X_1, X_3$	$R^3, R^4$	--L-Ar	estereoquímica
121*	B4 (método B)	$X_1=N$ $X_3=CH$	$R^3=R^4=H$		RS
277	B30	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
278	B30	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Diaestereoisómero individual Enantiómero puro
279	B30	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Diaestereoisómero individual (cis)
335	B30	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Diaestereoisómero individual (trans)
336	B31	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Diaestereoisómero individual (trans)

352	B30	X <sub>1</sub> =CH X <sub>3</sub> =N	R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
353	B30	X <sub>1</sub> =CH X <sub>3</sub> =N	R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
354	B30	X <sub>1</sub> =CH X <sub>3</sub> =N	R <sup>3</sup> =CF <sub>3</sub> R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
358	B30	X <sub>1</sub> =CH X <sub>3</sub> =N	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (cis)
367	B30	X <sub>1</sub> =CH X <sub>3</sub> =N	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub>		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
381	B31	X <sub>1</sub> =CH X <sub>3</sub> =N	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
382	B31	X <sub>1</sub> =CH X <sub>3</sub> =N	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (cis)
383	B30	X <sub>1</sub> =N X <sub>3</sub> =CH	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
384	B30	X <sub>1</sub> =N X <sub>3</sub> =CH	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
385	B30	X <sub>1</sub> =N X <sub>3</sub> =CH	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
386	B30	X <sub>1</sub> =CH X <sub>3</sub> =N	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (cis)
387	B31	X <sub>1</sub> =CH X <sub>3</sub> =N	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
388	B31	X <sub>1</sub> =CH X <sub>3</sub> =N	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
389	B31	X <sub>1</sub> =CH X <sub>3</sub> =N	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)

390	B31	X <sub>1</sub> =N X <sub>3</sub> =CH	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
391	B31	X <sub>1</sub> =N X <sub>3</sub> =CH	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
392	B31	X <sub>1</sub> =N X <sub>3</sub> =CH	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
393	B31	X <sub>1</sub> =N X <sub>3</sub> =CH	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
394	B31	X <sub>1</sub> =N X <sub>3</sub> =CH	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =F		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
398	B31	X <sub>1</sub> =CH X <sub>3</sub> =N	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub>		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (cis)
399	B31	X <sub>1</sub> =N X <sub>3</sub> =CH	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub>		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (cis)
400	B30	X <sub>1</sub> =N X <sub>3</sub> =CH	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub>		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (trans)
401	B30	X <sub>1</sub> =N X <sub>3</sub> =CH	R <sup>3</sup> =H R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub>		C <sub>5</sub> (RS);C <sub>6</sub> (RS) Diaestereoisómero individual (cis)
* compuesto de referencia					

## C. Parte analítica

## LCMS

- 5 Para la caracterización de (LC)MS de los compuestos de la presente invención, se usaron los siguientes métodos.

## Procedimiento general A

- 10 La medición de la HPLC se lleva a cabo usando un sistema HP 1100 (Agilent Technologies) que comprende una bomba (cuaternaria o binaria) con desgasificador, un cargador automático de muestras, un horno de columna, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión o una fuente de ionización doble ESCI (electroaspersión combinada con ionización química a presión atmosférica). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C o 100°C. La adquisición de datos se realizó con el software MassLynx-Openlynx o el software Chemsation-Agilent Data Browser.

## Procedimiento general B

La medición de la UPLC (cromatografía de líquidos de ultra rendimiento) se lleva a cabo usando una bomba binaria con desgasificador, un horno de cuatro columnas, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización doble ESCI (electroaspersión 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 C

La medición de LC se lleva a cabo usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columnas (ajustado a 55°C), un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo de la columna se dividió a un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,18 segundos usando un tiempo de residencia de 0,02 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3,5 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 D

La medición de la LC se llevó a cabo usando un sistema UPLC (cromatografía de líquidos de ultra rendimiento) Acquity (Waters) que comprende una bomba binaria con desgasificador, un cargador automático de muestras, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación, y la columna se mantiene a una temperatura de 40°C. El flujo de la columna se lleva a un detector de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV, y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130°C en el Quattro (espectrómetro de masas de triple cuadrupolo de Waters). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### Procedimiento general E

La medición de la HPLC se llevó a cabo usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un cargador automático de muestras, un horno de columna (ajustado a 40°C, a menos que se indique lo contrario), un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo de la columna se dividió hacia un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 a 1000 en 1 segundo, usando un tiempo de residencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 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 F

La medición de la LC se llevó a cabo usando un sistema UPLC (cromatografía de líquidos de ultra rendimiento) Acquity (Waters) que comprende una bomba binaria con desgasificador, un cargador automático de muestras, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación, y la columna se mantiene a una temperatura de 40°C. El flujo de la columna se llevó a un detector de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV, y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130°C en el Quattro (espectrómetro de masas de triple cuadrupolo de Waters). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos de Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### Método 1:

Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Gemini-NX-C18 (3,0 µm, 2,0 x 30 mm) de Phenomenex, con un caudal de 1,0 ml/min., a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (1 g/l de disolución de bicarbonato de amonio + 5% de acetonitrilo), 5% de B (acetonitrilo/metanol 1/1), hasta 100% de B, y se equilibró a las condiciones iniciales hasta 9 minutos de la pasada, 2 µl de volumen de inyección. Los espectros de masas de alta resolución (detector de tiempo de vuelo, TOF) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos, usando un tiempo de residencia de 0,3 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 2,5 kV para el modo de ionización positivo, y 2,9 kV para el modo de ionización negativo. El voltaje del cono fue 20 V para ambos modos de ionización positivo y negativo. La leucina-encefalina fue la sustancia estándar usada para la calibración del pico de masas estándar.

#### Método 2:

Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna ACE-C18 (3,0 µm, 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con un caudal de 1,5 ml/min., a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 80% de A (1 g/l de disolución de bicarbonato de amonio), 10% de B (acetonitrilo), 10% de C

(metanol) hasta 50% de B y 50% de C en 6,5 minutos, hasta 100% de B a 7 minutos, y se equilibró hasta condiciones iniciales a 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. Un desplazamiento previo al experimento de 1,03 min. y uno posterior al experimento de 1 min., para equilibrar el sistema a las condiciones iniciales. Volumen de inyección 5 µl. Los espectros de masas de alta resolución (detector de tiempo de vuelo, TOF) se adquirieron solamente en el modo de ionización positivo barriendo desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos, usando un tiempo de residencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 2,5 kV para el modo de ionización positivo, y el voltaje del cono fue 20 V. La leucina-enkefalina fue la sustancia estándar usada para la calibración del pico de masas estándar.

#### Método 3:

Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Eclipse Plus-C18 (3,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min., a 60°C, sin división hacia el detector de MS. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (0,5 g/l de disolución de acetato de amonio + 5% de acetonitrilo), 5% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), hasta 100% de B en 5,0 minutos, se mantiene hasta 5,15 minutos, y se equilibra a condiciones iniciales a 5,30 minutos hasta 7,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de baja resolución (detector de cuadrupolo simple, SQD) se adquirieron barriendo desde 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retraso entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 20 V para el modo de ionización positivo, y 30 V para el modo de ionización negativo.

#### Método 4:

Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xbridge-C18 (5,0 µm, 4,6 x 100 mm) de Waters, con un caudal de 1,2 ml/min., a temperatura ambiente. Las condiciones de gradiente usadas son: 80% de A (bicarbonato de amonio, 1 g/l), 20% de B (metanol), hasta 100% de B a 6,0 minutos, se mantiene hasta 6,5 minutos y se equilibra a condiciones iniciales a 7,0 minutos hasta 9,0 minutos, de volumen de inyección 5 µl. Los espectros de masas de baja resolución (detector de cuadrupolo simple MSD) se adquirieron en el modo de electroaspersión barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,99 segundos, tamaño de etapa de 0,30 y anchura del pico de 0,10 minutos. El voltaje de la aguja capilar fue 1,0 kV, y el voltaje del fragmentador fue de 70 V para ambos modos de ionización positivo y negativo.

#### Método 5:

Además del procedimiento general B: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min., a 50°C sin división hacia el detector de MS. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (0,5 g/l de disolución de acetato de amonio + 5% de acetonitrilo), 5% de B (acetonitrilo), hasta 40% de A, 60% de B en 3,8 minutos, hasta 5% de A, 95% de B en 4,6 minutos, se mantiene hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de baja resolución (detector de cuadrupolo simple, SQD) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,1 segundos usando un retraso entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 25 V para el modo de ionización positivo, y 30 V para el modo de ionización negativo.

#### Método 6:

Además del procedimiento general C: La UPLC de fase inversa (cromatografía de líquidos de ultra rendimiento) se llevó a cabo en una columna C18 de híbrido de etilsiloxano/sílice en puente (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 0,1% de ácido fórmico en H<sub>2</sub>O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) se usaron para llevar a cabo una condición de gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos y se mantiene durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo, y 20 V para el modo de ionización negativo.

#### Método 7:

Además del procedimiento general C: La UPLC de fase inversa (cromatografía de líquidos de ultra rendimiento) se llevó a cabo en una columna C18 de híbrido de etilsiloxano/sílice en puente (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Dos fases móviles (25 mM de acetato de amonio en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) se usaron para llevar a cabo una condición de gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos y se mantiene durante 0,7 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,75 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo, y 20 V para el modo de ionización negativo.

#### Método 8:

Además del procedimiento general C: La UPLC de fase inversa (cromatografía de líquidos de ultra rendimiento) se llevó a cabo en una columna C18 de híbrido de etilsiloxano/sílice en puente (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Dos fases móviles (25 mM de acetato de amonio en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) se usaron para llevar a cabo una condición de gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos, y se mantiene durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje del cono fue 30 V para el modo de ionización positivo, y 30 V para el modo de ionización negativo.

## Método 9:

Mismo gradiente como en el método 5; columna usada: RRHD Eclipse Plus-C18 (1,8  $\mu\text{m}$ , 2,1 x 50 mm) de Agilent.

## Método 10:

5 Además del procedimiento general D: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna de Fenilo-Hexilo de Waters Acquity BEH (híbrido de etilsiloxano/sílice en puente) (1,7  $\mu\text{m}$ , 2,1 x 100 mm), con un caudal de 0,343 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) se usaron para llevar a cabo una condición de gradiente desde 84,2% de A y 15,8% de B (se mantiene durante 0,49 minutos) hasta 10,5% de A y 89,5% de B en 2,18 minutos, se mantiene durante 1,94 min., y se vuelve a las condiciones iniciales en 0,73 min., manteniendo durante 0,73 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 ml. El voltaje del cono fue 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,2 segundos usando un retraso entre barridos de 0,1 segundos.

## Método 11:

15 Además del procedimiento general B: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna BEH-C18 (1,7  $\mu\text{m}$ , 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min., a 50°C sin división hacia el detector de MS. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (0,50 g/l de disolución de carbonato ácido de amonio + 5% de acetonitrilo), 5% de B (acetonitrilo), hasta 40% de A, 60% de B en 3,8 minutos, hasta 5% de A, 95% de B en 4,6 minutos, se mantiene hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección de 2,0  $\mu\text{l}$ . Los espectros de masas de baja resolución (detector de cuadrupolo simple, SQD) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,1 segundos usando un retraso entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 25 V para el modo de ionización positivo, y 30 V para el modo de ionización negativo.

## Método 12:

25 Además del procedimiento general: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5  $\mu\text{m}$ , 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) se usaron para llevar a cabo una condición de gradiente desde 100% de A hasta 50% de B y 50% de C en 6,5 minutos, hasta 100% de B en 0,5 minutos, 100% de B durante 1 minuto, y se reequilibra con 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10  $\mu\text{l}$ . El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo, y 20 V para el modo ionización negativo.

## Método 13:

30 Además del procedimiento general C: La UPLC de fase inversa (cromatografía de líquidos de ultra rendimiento) se llevó a cabo en una columna C18 de híbrido de etilsiloxano/sílice en puente (BEH) (1,7  $\mu\text{m}$ , 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Dos fases móviles (acetato de amonio 10 mM en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) se usaron para llevar a cabo una condición de gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos y se mantiene durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5  $\mu\text{l}$ . El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo, y 20 V para el modo de ionización negativo.

## 35 Método 14:

40 Además del procedimiento general C: La UPLC de fase inversa (cromatografía de líquidos de ultra rendimiento) se llevó a cabo en una columna C18 de híbrido de etilsiloxano/sílice en puente (BEH) (1,7  $\mu\text{m}$ , 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Dos fases móviles (acetato de amonio 10 mM en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) se usaron para llevar a cabo una condición de gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos, y se mantuvo durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5  $\mu\text{l}$ . El voltaje del cono fue 30 V para el modo de ionización positivo, y 30 V para el modo de ionización negativo.

## Método 15:

45 Además del procedimiento general B: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una RRHD Eclipse Plus-C18 (1,8  $\mu\text{m}$ , 2,1 x 50 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min., a 50°C sin división hacia el detector de MS. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (0,5 g/l de disolución de acetato de amonio + 5% de acetonitrilo), 5% de B (acetonitrilo), hasta 40% de A, 60% de B en 1,2 minutos, hasta 5% de A, 95% de B en 1,8 minutos, se mantiene hasta 2,0 minutos. Volumen de inyección de 2,0  $\mu\text{l}$ . Los espectros de masas de baja resolución (detector de cuadrupolo simple, SQD) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,1 segundos usando un retraso entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 25 V para el modo de ionización positivo, y 30 V para el modo de ionización negativo.

## Método 16:

Además del procedimiento general B: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una RRHD Eclipse Plus-C18 (1,8  $\mu\text{m}$ , 2,1 x 50 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min., a 50°C sin división hacia el detector de MS. Las

condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (0,5 g/l de disolución de acetato de amonio + 5% de acetonitrilo), 5% de B (acetonitrilo), hasta 40% de A, 60% de B en 3,8 minutos, hasta 5% de A, 95% de B en 4,6 minutos, se mantiene hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección de 2,0  $\mu$ l. Los espectros de masas de baja resolución (detector de cuadrupolo simple, SQD) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,1 segundos usando un retraso entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 25 V para el modo de ionización positivo, y 30 V para el modo de ionización negativo.

#### Método 17:

Además del procedimiento general VDR2: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 de Waters Acquity (híbrido de etilsiloxano/sílice en puente) (BEH) (1,7  $\mu$ m, 2,1 x 100 mm) con un caudal de 0,343 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) se usaron para llevar a cabo una condición de gradiente desde 84,2% de A y 15,8% de B (se mantiene durante 0,49 minutos) hasta 10,5% de A y 89,5% de B en 2,18 minutos, se mantiene durante 1,94 min. y se vuelve a las condiciones iniciales en 0,73 min., se mantiene durante 0,73 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2  $\mu$ l. El voltaje del cono fue 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,2 segundos usando un retraso entre barridos de 0,1 segundos.

#### Método 18:

Además del procedimiento general C: La UPLC de fase inversa (cromatografía de líquidos de ultra rendimiento) se llevó a cabo en una columna C18 de híbrido de etilsiloxano/sílice en puente (BEH) (1,7  $\mu$ m, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Dos fases móviles (acetato de amonio 10 mM en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) se usaron para llevar a cabo una condición de gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos y se mantiene durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5  $\mu$ l. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo, y 20 V para el modo de ionización negativo.

#### Puntos de fusión

Los valores son valores máximos o intervalos de fusión, y se obtienen con las incertidumbres experimentales que comúnmente se asocian con este método analítico.

#### Aparato Mettler FP62 (indicado como FP62 en la Tabla 11)

Para muchos compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 1, 3, 5 o 10°C/minuto. La temperatura máxima fue 300°C. El punto de fusión se leyó de una pantalla digital.

#### Aparato Mettler FP 81HT/FP90 (indicado como FP90 en la Tabla 11)

Para muchos compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP81HT/FP90. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 1, 3, 5 ó 10°C/minuto. La temperatura máxima fue 300°C. El punto de fusión se leyó de una pantalla digital.

#### DSC823e (indicado como DSC en la Tabla 11)

Para muchos compuestos, los puntos de fusión se determinaron con un DSC823e (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 30 C/minuto. La temperatura máxima fue 400°C.

Tabla 14: Datos analíticos-  $R_t$  significa tiempo de retención (en minutos),  $[M+H]^+$  significa la masa protonada del compuesto, y método se refiere al método usado para la (LC)MS.

Co. N°	$R_t$	$[M+H]^+$	Método	Punto de fusión
1	1,66	267	5	217,2°C (FP90)
2	6,79	335	4	197°C (FP90)
3	0,49	269	5	n.d.
4	1,03	298	5	150°C (FP90)
5	1,43	345	5	n.d.
6	0,81	329	5	155,6°C (FP90)
7	1,87	326	1	171,8°C (FP90)



ES 2 607 083 T3

Co. N°	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método	Punto de fusión
8	0,62	298	6	79,5°C (DSC)
9	1,02	431	6	193,3°C (DSC)
10	1,38	292	5	n.d.
11	1,05	282	5	64,9°C (FP90)
12	2,74	345	3	n.d.
13	2,95	415	2	n.d.
14	2,41	379	3	138,1°C (FP90)
15	1,06	431	8	n.d.
16	0,67	324	8	n.d.
17	1,5	363	5	185,8°C (FP90)
18	2,03	312	3	n.d.
19	2	312	3	n.d.
20	1,57	359	5	173,2°C (FP90)
21	1,50	397	5	154,4°C (FP90)
22	0,74	398	8	139,8°C (DSC)
23	0,74	338	8	221,4°C (DSC)
24	1,42	343	5	97,7°C (FP90)
25	1,26	347	5	171,4°C (FP90)
26	0,76	398	7	156,8°C (DSC)
27	0,75	380	8	152,7°C (FP90)
28	3,27	330	12	n.d.
29	0,75	368	8	n.d.
30	1,25	343	5	96,4°C (FP90)
31	2,41	371	5	98°C (FP90)
32	1,70	328	5	70,1°C (FP90)
33	1,89	333	5	n.d.
34	2,22	337	5	n.d.
35	1,29	381	5	152,7°C (FP90)
36	2,4	387	5	n.d.
37	2,04	339	5	n.d.
38	1,73	397	5	160,9°C (FP90)
39	1,18	360	5	178,8°C (FP90)
40	0,94	344	5	159,2°C (FP90)
41	1,55	362	5	108,0°C (FP90)

## ES 2 607 083 T3

Co. N°	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método	Punto de fusión
42	0,70	335	7	n.d.
43	1,12	354	5	163,5°C (FP90)
44	1,51	363	5	149,5°C (FP90)
45	1,81	392	5	107,5°C (FP90)
46	1,14	431	8	140,4°C (FP90)
47	1,88	333	5	100,8°C (FP90)
48	2,82	371	11	130,3°C (FP90)
49	0,61	336	8	n.d.
50	3,56	336	12	116,3°C (DSC)
51	1,4	292	5	n.d.
52	2,35	335	5	n.d.
53	1,39	287	10	n.d.
54	1,41	287	10	n.d.
55	1,62	305	10	104,3
56	1,95	316	10	n.d.
57	1,15	360	5	190,8°C (FP90)
58	0,64	287	5	178,3°C (FP90)
59	1,82	305	1	164°C (FP90)
60	1,80	381	5	n.d.
61	2,21	363	10	142,3°C (FP90)
62	0,72	363	8	n.d.
63	1,21	316	5	167,0°C (FP90)
64	1,01	336	5	n.d.
65	1,50	363	5	185,8°C (FP90)
66	2,13	334	3	169,6°C (FP90)
67	0,48	191	8	131,8°C (DSC)
68	0,75	380	8	n.d.
69	0,99	428	8	n.d.
70	1,07	431	8	170°C (DSC)
71	1,14	431	8	n.d.
72	0,63	331	7	213,1°C (DSC)
73	4,61	371	12	n.d.
74	0,55	295	8	193,3°C (DSC)
75	0,7	305	8	227,7°C (DSC)

## ES 2 607 083 T3

Co. N°	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método	Punto de fusión
76	1,65	372	9	n.d.
77	1,83	399	9	n.d.
78	2,01	415	9	n.d.
79	1,68	378	9	n.d.
80	1,31	360	5	n.d.
81	0,76	323	8	n.d.
82	0,7	323	7	n.d.
83	0,72	323	7	n.d.
84	0,78	323	7	195,3°C (DSC)
85	1,0	363	6	160,8°C (DSC)
86	0,79	363	7	157,7°C (DSC)
87	0,67	316	8	139,23
88	3,97	316	12	n.d.
89	3,96	316	12	n.d.
90	4,48	363	12	178,6°C (DSC)
91	0,8	363	7	n.d.
92	0,67	316	8	n.d.
93	0,67	316	8	n.d.
94	0,53	287	8	115,4°C (DSC)
95	0,53	287	8	115,4°C (DSC)
96	0,56	287	8	n.d.
97	0,56	287	8	n.d.
98	0,54	287	8	189,3°C (DSC)
99	0,55	287	8	204,3°C (DSC)
100	0,68	316	8	139,2°C (DSC)
101	0,77	366	8	n.d.
102	0,78	366	8	n.d.
103	0,8	366	8	n.d.
104	0,77	366	8	n.d.
105	0,89	384	8	196,9°C(DSC)
106	0,76	355	8	173,8°C (DSC)
107	0,99	431	7	277,6°C (DSC)
108	0,78	366	8	n.d.
109	1,05	449	8	n.d.

## ES 2 607 083 T3

Co. N°	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método	Punto de fusión
110	1,06	449	7	n.d.
111	0,82	373	8	n.d.
112	1,03	431	8	207,3°C (DSC)
113	1,02	431	8	n.d.
114	1,03	431	8	n.d.
115	1,04	431	8	n.d.
116	0,81	355	8	n.d.
117	0,80	355	8	n.d.
118	0,92	384	8	n.d.
119	0,93	384	8	n.d.
120	0,82	355	8	228,5°C (DSC)
121	2,0	336	9	158,1°C (FP90)
122	4,49	363	12	178,2°C (DSC)
123	1,72	378	9	n.d.
124	1,63	372	9	223,4°C (FP90)
125	1,63	372	9	227,7°C (FP90)
126	2,01	415	9	94,6°C (FP90)
128	2,03	415	9	93,3°C (FP90)
129	1,69	378	9	210,6°C (FP90)
130	1,84	399	9	116,4°C (FP90)
131	1,36	360	9	n.d.
132	1,36	360	9	n.d.
133	1,86	399	9	n.d.
134	0,84	381	8	227,7°C (DSC)
135	0,84	381	8	227,2°C (DSC)
136	0,75	381	8	n.d.
137	0,75	381	8	n.d.
138	0,82	373	8	n.d.
139	0,81	355	8	n.d.
140	0,81	355	8	n.d.
141	0,92	384	8	n.d.
142	0,93	384	8	n.d.
143	0,77	377	8	149,7°C (DSC)
144	0,6	364	7	215,1°C (DSC)

## ES 2 607 083 T3

Co. N°	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método	Punto de fusión
145	0,79	334	8	n.d.
146	0,72	380	8	118,5°C (DSC)
147	0,74	398	8	139,8°C (DSC)
148	0,69	323	8	186,2°C (DSC)
149	0,62	331	7	187,4°C (DSC)
150	0,6	331	8	n.d.
151	1,63	359	9	180°C (FP90)
152	1,86	352	5	202,5°C (FP90)
153	1,78	371	5	161,5°C (FP90)
154	1,1	431	8	n.d.
155	1,60	305	10	n.d.
156	1,9	316	10	n.d.
157	1,10	431	8	168,1°C (FP90)
158	1,05	449	8	n.d.
159	1,05	449	8	n.d.
161	0,78	351	14	150,57°C (DSC)
162	0,8	351	14	174,75°C (DSC)
163	0,69	381	13	n.d.
164	0,73	381	14	n.d.
165	0,97	431	14	218,30°C (DSC)
166	0,88	428	14	252,48°C (DSC)
167	0,97	465	14	214,23°C (DSC)
168	0,76	398	14	n.d.
169	0,86	422	14	239,91°C (DSC)
170	0,95	431	14	n.d.
171	0,8	361	13	n.d.
172	0,98	449	14	180,17°C (DSC)
173	0,98	449	14	n.d.
174	0,98	449	14	179,18°C (DSC)
175	0,98	449	14	n.d.
176	0,95	428	13	n.d.
177	0,95	428	13	n.d.
178	0,95	428	13	n.d.
179	0,95	428	13	n.d.

ES 2 607 083 T3

Co. N°	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método	Punto de fusión
180	0,95	446	14	n.d.
181	1,03	484	14	200,16°C (DSC)
182	0,83	416	14	n.d.
183	0,93	440	14	196,01°C (DSC)
184	0,97	446	14	198,43°C (DSC)
185	1,04	484	14	165,14°C (DSC)
186	1,05	449	14	n.d.
187	0,81	398	14	189,64°C (DSC)
188	0,81	398	14	n.d.
189	0,81	398	14	189,29°C (DSC)
190	0,81	398	14	n.d.
191	0,98	411	14	n.d.
192	0,98	411	14	n.d.
193	0,98	411	14	n.d.
194	0,98	411	14	n.d.
195	1,74	371	9	n.d.
196	1,77	371	9	n.d.
197	0,89	413	13	175,32°C (DSC)
198	0,99	448	13	151,98°C
199	1,04	448	13	196,12°C
202	1,01	454	13	n.d.
203	1,07	454	13	n.d.
204	0,76	361	14	n.d.
205	0,76	361	14	n.d.
206	0,83	361	13	n.d.
207	0,82	361	13	n.d.
208	1,75	377	16	185,6°C (FP90)
209	1,66	406	16	125,5°C (FP90)
210	2,29	391	16	>300°C (FP90)
211	2,14	391	16	62°C (FP90)
212	3,13	424	16	145,3°C (FP90)
213	3,00	424	16	70,1°C (FP90)
214	0,90	398	13	n.d.
215	0,94	398	13	n.d.

ES 2 607 083 T3

Co. N°	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método	Punto de fusión
216	0,96	404	13	n.d.
217	0,95	404	13	n.d.
218	0,92	432	13	n.d.
219	0,95	425	13	n.d.
220	0,99	425	13	n.d.
221	0,93	398	13	n.d.
222	0,90	331	18	n.d.
223	0,93	355	18	n.d.
224	0,80	331	18	n.d.
225	0,91	430	18	n.d.
226	0,90	430	13	231,49°C (DSC)
227	0,95	430	13	n.d.
228	0,92	435	13	n.d.
229	0,99	448	18	181,79°C (DSC)
230	1,01	454	18	n.d.
231	1,02	453	18	n.d.
232	1,12	381	18	n.d.
233	1,10	457	18	n.d.
234	1,09	491	18	n.d.
235	n,d,			n.d.
238	0,74	355	13	n.d.
239	0,83	379	13	n.d.
240	2,70	422	17	n.d.
241	2,70	422	17	n.d.
242	2,92	465	17	n.d.
243	2,93	465	17	n.d.
244	0,79	386	18	n.d.
245	2,70	456	17	n.d.
246	2,70	456	17	n.d.
247	2,76	427	17	n.d.
248	2,77	427	17	n.d.
249	0,85	407	18	n.d.
250	0,83	407	18	n.d.
251	0,77	380	18	n.d.

## ES 2 607 083 T3

Co. N°	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método	Punto de fusión
252	1,30	460	16	n.d.
253	5,2	387	12	b.r.
254	1,85	373	16	101,3°C (FP90)
255	2,79	406	16	141,4°C (FP90)
256	0,86	423	13	n.d.
257	0,61	313	13	n.d.
258	0,61	313	13	n.d.
259	0,98	441	18	n.d.
260	0,93	449	18	n.d.
261	0,79	404	18	n.d.
262	1,03	466	18	n.d.
263	3,12 3,18	514	9	n.d.
264	1,04	472	18	n.d.
265	0,84	379	13	n.d.
266	0,84	379	13	n.d.
267	0,74	355	13	n.d.
268	0,72	355	13	n.d.
269	0,78	363	13	n.d.
270	0,95	380	13	n.d.
271	1,04	423	13	n.d.
272	0,99	447	18	n.d.
273	1,05	364	13	n.d.
274	0,96	454	18	n.d.
275	0,94	454	13	n.d.
276	0,89	423	18	n.d.
277	1,01	354	18	n.d.
278	1,01	354	18	n.d.
279	1,05	354	18	b.r.
280	0,76	380	18	b.r.
281	2	392	16	n.d.
282	2,21	392	16	n.d.
283	2,16	413	16	n.d.
284	2,61	470	16	n.d.



## ES 2 607 083 T3

Co. N°	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método	Punto de fusión
285	2,61	442	16	n.d.
286	0,78	363	13	b.r.
287	0,97	457	18	b.r.
288	0,98	457	18	b.r.
289	1,07	504	18	b.r.
290	5,92	464	8	b.r.
291	5,58	464	8	b.r.
292	0,81	367	18	n.d.
293	0,81	367	18	n.d.
294	1	364	13	n.d.
295	1,05	364	13	b.r.
296	0,78	331	13	129,74°C
297	0,98	403	18	n.d.
298	0,99	403	18	n.d.
299	2,92	386	3	196,4°C
300	1,03	460	13	n.d.
301	1,05	460	13	196,44°C
302	0,91	387	13	n.d.
303	0,93	387	13	204,89°C
304	0,97	445	18	b.r.
305	0,96	445	18	123,80°C
306	0,94	474	18	b.r.
307	0,96	474	18	b.r.
308	0,89	456	18	n.d.
309	0,79	4.14	13	n.d.
310	1,18	393	15	n.d.
311	0,77	337	18	n.d.
312	0,98	399	13	n.d.
313	1	447	18	n.d.
314	1,07	465	18	132,03°C
315	1,06	421	18	n.d.
316	0,97	390	13	n.d.
317	0,94	397	13	177,94°C
318	1,1	514	13	b.r.

## ES 2 607 083 T3

Co. N°	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método	Punto de fusión
319	1,09	514	13	b.r.
320	0,58	301	18	b.r.
321	1,04	428	13	n.d.
322	1,07	428	13	n.d.
323	1,02	474	13	n.d.
324	1,18	471	13	n.d.
325	0,74	391	18	n.d.
326	0,75	391	18	n.d.
327	0,74	398	13	n.d.
328	0,98	466	13	n.d.
329	1,03	396	13	n.d.
330	4,31	390	12	b.r.
331	5,29	446	12	b.r.
332	4,59	398	12	n.d.
333	5,26	395	12	b.r.
334	2,39	442	9	n.d.
335	0,45	288	13	193,74°C
336	0,67	361	18	b.r.
337	0,78	406	18	n.d.
338	0,91	480	18	b.r.
339	0,84	431	18	n.d.
340	0,85	370	18	n.d.
341	0,78	354	18	n.d.
342	0,86	374	18	n.d.
343	0,63	337	18	n.d.
344	0,89	448	18	n.d.
345	0,86	416	18	n.d.
346	1,00	498	13	n.d.
347	0,78	430	13	n.d.
348	0,78	414	13	n.d.
349	0,86	400	18	n.d.
350	0,89	397	13	n.d.
351	0,94	397	13	n.d.
352	0,81	385	13	160,28°C

## ES 2 607 083 T3

Co. N°	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método	Punto de fusión
353	0,70	356	18	b.r.
354	0,84	380	13	160,26°C
355	0,98	467	18	186,08°C
356	1,00	467	18	207,57°C
357	0,84	440	18	b.r.
358	0,57	617	18	b.r.
359	0,83	424	18	224,24°C
360	0,81	380	18	n.d.
361	0,82	380	18	n.d.
362	0,69	351	18	n.d.
363	0,71	351	18	n.d.
364	0,84	444	18	n.d.
365	0,85	424	18	b.r.,
366	0,83	452	18	n.d.
367	0,91	389	18	b.r.
368	0,83	468	18	b.r.
369	0,79	436	18	b.r.
370	0,97	418	18	n.d.
371	0,84	392	18	n.d.
372	0,96	442	18	n.d.
373	0,87	472	18	n.d.
374	0,89	448	18	n.d.
375	0,87	424	18	n.d.
376	0,78	454	18	n.d.
377	0,78	410	18	n.d.
378	0,74	422	18	n.d.
379	4,54	366	12	n.d.
380	0,76	422	18	n.d.
381	0,78	398	13	n.d.
382	0,81	398	13	n.d.
383	0,46	288	18	n.d.
384	0,60	317	18	b.r.
385	0,58	312	18	b.r.
386	0,48	288	13	b.r.

ES 2 607 083 T3

Co. Nº	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método	Punto de fusión
387	0,72	382	18	b.r.
388	0,64	355	18	b.r.
389	0,77	375	18	b.r.
390	0,68	382	18	b.r.
391	0,62	355	18	b.r.
392	0,64	361	18	b.r.
393	0,73	375	18	b.r.
394	0,74	398	18	b.r.
395	2,61	486	9	n.d.
396	2,44	454	9	n.d.
397	0,77	374	18	n.d.
398	0,79	411	18	n.d.
399	0,78	411	18	n.d.
400	0,60	338	18	n.d.
401	0,56	338	18	n.d.
402	0,76	383	18	n.d.
403	0,87	433	18	n.d.
404	0,68	365	18	n.d.
405	0,88	448	18	b.r.
406	0,93	410	18	n.d.
407	0,93	410	18	n.d.

n.d. significa no determinado, b.r. significa intervalo amplio

Métodos de SFC-MS:

Procedimiento general A para los métodos de SFC-MS

5 La medición de la SFC se llevó a cabo usando un sistema de SFC analítico de Berger Instruments (Newark, DE, USA), que comprende un módulo de control de bomba doble (FCM-1200) para el suministro de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y un modificador, un módulo de control térmico para el calentamiento de la columna (TCM2100) con control de temperatura en el intervalo de 1-150°C, y válvulas de selección de la columna (Valco, VICI, Houston, TX, USA) para seis columnas diferentes. El detector de matriz de fotodiodos (Agilent 1100, Waldbronn, Alemania) está equipado con una celda de flujo de alta presión (hasta 400 bares), y está configurado con un automuestreador CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, USA). Un espectrómetro de masas ZQ (Waters, Milford, MA, USA) con una interfaz de electroaspersión en Z ortogonal se acopla con el sistema de SFC. El control del instrumento, la recogida y el procesamiento de datos se llevaron a cabo con una plataforma integrada que consiste en el software SFC ProNT0 y el software Masslynx.

Procedimiento general B

15 La medición de la SFC se llevó a cabo usando un sistema de SFC analítico de Berger Instruments (Newark, DE, USA) que comprende un módulo de control de fluido de bomba doble FCM-1200 para el suministro de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y un modificador, un muestreador de líquidos automático CTC Analytics, y un módulo de control térmico TCM-20000 para el calentamiento de la columna desde la temperatura ambiente hasta 80°C. Se usó un detector de matriz de fotodiodos Agilent 1100 UV equipado con una celda de flujo de alta presión que soporta hasta

400 bares. El flujo de la columna dividió hacia un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización a presión atmosférica. Los siguientes parámetros de ionización para el espectrofotómetro de masas de Waters ZQ son: corona: 9  $\mu$ a, temp. de la fuente: 140°C, cono: 30 V, temp. de la sonda 450°C, extractor 3 V, gas de desolvatación 400 l/h, gas del cono 70 l/h. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos de Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### Método 1

Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 20% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 17,50 min., 20-50% de MeOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 4,10 min.

#### 10 Método 2

Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 45% de MeOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 22 min.

#### Método 3

15 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 25% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 19,60 min. desde 20-40% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>), a una tasa de 10% y manteniendo 3,00 min. a 50%.

#### Método 4

20 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 10-40% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) a una tasa de 1,6%, después desde 40-50% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>), a una tasa de 5% y manteniendo 3,60 min.

#### Método 5

25 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 20% de iPrOH (que contiene 0,6% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 15,00 min.

#### Método 6

30 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 10% de MeOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 15,00 min.

#### Método 7

35 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 30% de MeOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 15,00 min.

#### Método 8

Además del procedimiento general: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna AD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 15% de MeOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 15,00 min.

#### 40 Método 9

Además del procedimiento general B: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD DAICEL (10  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm) a 35°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 60% de iPrOH, 40% de iPrOH (que contiene 0,3% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 7 min.

#### Método 10

45 Además del procedimiento general B: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD DAICEL (10  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm) a 35°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 60% de EtOH, 20% de EtOH, 20% de iPrOH (que contiene 0,3% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 7 min.

#### Método 11

Además del procedimiento general B: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OD-H DAICEL (10  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm) a 35°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 70% de metanol, 30% EtOH (que contiene 0,3% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 7 min.

#### Método 12

- 5 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 45% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 20 min. desde 45-50% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) a una tasa de 10% y manteniendo 3 min. a 50%.

#### Método 13

- 10 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 15% de MeOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 15 minutos.

#### Método 14

- 15 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 25% de MeOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 15 minutos.

#### Método 15

- 20 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AS-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 15% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 18 min. desde 15-50% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) a una tasa de 10% y manteniendo 3 min. a 50%.

#### Método 16

- 25 Además del procedimiento general B: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OD DAICEL (10  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm) con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 40% de MeOH, 60% de EtOH (que contiene 0,3% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 7 min. en modo isocrático.

#### Método 17

- 30 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 35% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 19 min. desde 35-50% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) a una tasa de 10% y manteniendo 4,10.

#### Método 18

- 35 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 25% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 18 min. desde 25-50% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) a una tasa de 10% y manteniendo 4,10.

#### Método 19

- 40 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 15% de MeOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 15 minutos. Las muestras enantiopuras se contaminaron con una impureza desconocida y por tanto no se da el % del área de UV. Tras la purificación y análisis de SFC, las muestras se purificaron adicionalmente vía trituración con DIPE.

#### Método 20

- 45 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AS-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 15% de EtOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 18 min., 15-50% de EtOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) a una tasa de 10% y manteniendo 3,10.

#### Método 21

Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OJ-H (4,6 x 250 mm) a 35°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 30% de iPrOH manteniendo 7 minutos.

## Método 22

Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OJ-H (4,6 x 250 mm) a 35°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 25% de iPrOH manteniendo 7 minutos.

## Método 23

- 5 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OJ-H (4,6 x 250 mm) a 35°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 20% de iPrOH manteniendo 7 minutos.

## Método 24

- 10 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AS-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 10% de MeOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 17 min., desde 10-50% de MeOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) a una tasa de 10% y manteniendo 3,60.

## Método 25

- 15 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 15% de EtOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 15 min.

## Método 26

Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 120% de MeOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 15 min.

- 20 Método 27

Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 20% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 16,30 min. desde 30-50% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) a una tasa de 10% y manteniendo 3 min.

- 25 Método 28

Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OJ-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 20% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 15 min.

## Método 29

- 30 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AS-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 8% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 15 min.

## Método 30

- 35 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OD-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 20% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 15 min.

## Método 30

- 40 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AS-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 15% de MeOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 15 min.

## Método 31

- 45 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK OJ-H (4,6 x 500 mm) a 50°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO<sub>2</sub>, 25% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) manteniendo 20,10 min. desde 25-40% de iPrOH (que contiene 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>) a una tasa de 10% y manteniendo 3 min.

Tabla 15: Datos analíticos de SFC - R<sub>t</sub> significa tiempo de retención (en minutos), [M+H]<sup>+</sup> significa la masa protonada del compuesto, y método se refiere al método usado para el análisis de (SFC)MS de compuestos enantioméricamente puros

ES 2 607 083 T3

Co. N°	Rt	[M+H] <sup>+</sup>	% del área de UV	Método	Orden de elución isomérica
154	7,18	431	100	1	A
15	8,74	431	100	1	B
49	8,02	336	96,2	2	B
50	5,08	336	89,91	2	A
53	4,65	287	100	11	B
54	3,02	287	100	11	A
55	2,32	305	100	11	A
155	4,00	305	100	11	B
56	5,56	316	100	11	A
156	6,68	316	100	11	B
157	10,00	431	100	3	A
70	12,79	431	100	3	B
158	8,80	428	99,1	5	A
69	10,79	428	99,7	5	B
82	4,77	323	100	6	A
148	8,89	323	100	6	B
86	5,91	363	98,5	7	A
85	10,67	363	98,7	7	B
110	12,08	449	100	4	A
159	13,69	449	100	4	B
129	2,07	378	100	9	A
123	2,64	378	100	9	B
124	2,24	372	100	10	A
125	3,08	372	98,8	10	B
126	2,61	415	97,0	9	B
128	2,23	415	100	9	A
149	7,35	331	96,0	8	B
150	6,65	331	100	8	A
172	5,58	449	100	19	A
173	6,8	449	99	19	B
174	8,17	449	100	19	C
175	11,39	449	99	19	D
176	6,04	428	100	14	A
177	6,95	428	100	14	B



ES 2 607 083 T3

Co. N°	Rt	[M+H] <sup>+</sup>	% del área de UV	Método	Orden de elución isomérica
178	7,7	428	100	14	C
179	11,75	428	100	14	D
170	7,8	531	100	15	A
187	6,01	397	100	14	A
188	6,63	397	100	14	B
189	8,32	397	100	14	C
190	10,44	397	100	14	D
191	9,93	411	100	13	C
192	11,83	411	100	13	D
193	7,53	411	100	13	B
194	7,12	411	100	13	A
163	6,49	381	100	12	A
164	9,2	381	100	12	B
195	1,97	371	100	16	A
196	5,48	371	100	16	B
204	4,59	361	100	18	A
205	5,44	361	96,3	18	B
240	1,90	421	100	21	A
241	2,33	421	99	21	B
242	1,83	465	100	21	A
243	2,73	465	100	21	B
245	2,85	456	100	22	A
246	5,17	456	100	22	B
247	3,07	427	100	23	A
248	3,51	427	98	23	B
257	16,08	311	100	24	B
258	14,42	311	100	24	A
265	6,16	379	100	25	A
266	8,24	379	100	25	B
267	5,44	355	100	26	A
268	6,45	355	100	26	B
273	6,08	364	100	1	B
277	10,77	354	100	27	C
278	11,85	354	100	27	D

Co. N°	Rt	[M+H] <sup>+</sup>	% del área de UV	Método	Orden de elución isomérica
293	11,02	368	96	28	B
295	6,08	364	100	1	B
316	5,65	396	99	29	B
321	6,13	428	100	30	A
322	6,87	428	100	30	B
329	5,53	396	100	30	A
348	7,31	414	100	17	A
350	3,90	397	100	28	B
351	3,04	397	100	28	A
355	5,24	467	100	31	A
356	6,69	467	99	31	B

Orden de elución isomérica: A significa primer isómero que eluye; B significa segundo isómero que eluye, C significa tercer isómero que eluye; D significa cuarto isómero que eluye.

#### Rotaciones ópticas

- 5 Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 341 con una lámpara de sodio, y se dan como sigue:  $[\alpha]_D^{25}$  (c g/100 ml, disolvente).

Tabla 16: Datos analíticos - Valores de rotación óptica para los compuestos enantioméricamente puros

Co. N°	$\alpha_D$ (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
1	-103,61	589	0,1052	MeOH	20
2	-88,8	589	0,68	DMF	20
21	+15,1	589	0,58	DMF	20
23	-14,9	589	0,55	DMF	20
24	+23,1	589	0,57	DMF	20
25	+18,9	589	0,55	DMF	20
28	-31,51	589	0,53	MeOH	20
30	+13	589	0,55	DMF	20
31	-19,2	589	0,53	DMF	20
32	-24,9	589	0,5	DMF	20
35	+28,2	589	0,51	DMF	20
36	-45,1	589	0,51	DMF	20
37	-27,6	589	0,52	DMF	20
38	+20,8	589	0,54	DMF	20
39	+32,2	589	0,61	DMF	20
40	+26,6	589	0,55	DMF	20

## ES 2 607 083 T3

Co. N°	$\alpha_D$ (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
41	+23,0	589	0,54	DMF	20
43	+40,7	589	0,58	DMF	20
44	+31,9	589	0,69	DMF	20
45	+19,6	589	0,64	DMF	20
46	-17,2	589	0,56	DMF	20
47	-17,4	589	0,53	DMF	20
48	-4,9	589	0,49	DMF	20
49	+135,6	589	0,34	MeOH	20
50	-111,25	589	0,33	MeOH	20
51	-101,1	589	0,54	DMF	20
52	-105,6	589	0,57	DMF	20
53	+23,1	589	0,53	DMF	20
54	-30,9	589	0,62	DMF	20
55	-35,4	589	0,61	DMF	20
56	-9,3	589	0,53	DMF	20
61	-24,6	589	0,56	DMF	20
62	33,7	589	0,53	DMF	20
68	-20,53	589	0,531	MeOH	20
85	+11,46	589	0,4176	MeOH	20
86	-12,21	589	0,49	DMF	20
123	+56,34	589	0,465	MeOH	20
124	+125	589	0,51	DMF	20
125	-126,9	589	0,52	DMF	20
126	+72,9	589	0,53	DMF	20
128	-7,7	589	0,67	MeOH	20
129	-57,9	589	0,51	MeOH	20
130	-24,4	589	0,54	MeOH	20
131	7,5	589	0,53	DMF	20
132	+93,3	589	0,51	DMF	20
133	-6,5	589	0,52	DMF	20
155	+39,1	589	0,46	MeOH	20
156	-9,3	589	0,534	DMF	20
163	-11,38	589	0,545	MeOH	20
164	+10,93	589	0,485	MeOH	20

## ES 2 607 083 T3

Co. N°	$\alpha_D$ (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
165	-36,83	589	0,23	MeOH	20
166	-42,4	589	0,18	MeOH	20
167	-37,69	589	0,159	MeOH	20
168	-52,27	589	0,13	MeOH	20
169	-31,6	589	0,1424	MeOH	20
180	+75,6	589	0,17	MeOH	20
181	+16,97	589	1,22	MeOH	20
182	+89,21	589	0,14	MeOH	20
183	+83,59	589	0,13	MeOH	20
184	-128,56	589	0,22	MeOH	20
185	-111,68	589	0,31	MeOH	20
186	-123,1	589	0,14	MeOH	20
195	-29,7	589	0,51	DMF	20
196	+28,1	589	0,50	DMF	20
197	-29,7	589	0,51	DMF	20
198	-61,24	589	0,48	MeOH	20
199	+102,24	589	0,49	MeOH	20
202	-48,82	589	0,551	MeOH	20
203	+63,22	589	0,522	MeOH	20
208	+116,8	589	0,57	DMF	20
209	+60,9	589	0,52	DMF	20
210	-115,8	589	0,49	DMF	20
211	+84,1	589	0,48	DMF	20
212	-106,1	589	0,5	DMF	20
213	+89,1	589	0,52	DMF	20
214	+68,93	589	0,28	MeOH	20
218	+32,48	589	0,4095	DMF	20
219	+86,13	589	0,3425	MeOH	20
220	-16,64	589	0,3485	DMF	20
221	+98,19	589	0,2485	DMF	20
222	+77,78	589	0,144	MeOH	20
223	-58,64	589	0,191	MeOH	20
224	-71,17	589	0,4145	MeOH	20
225	+52	589	0,225	MeOH	20

## ES 2 607 083 T3

Co. N°	$\alpha_D$ (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
227	+80	589	0,38	MeOH	20
228	-22,22	589	0,4635	MeOH	20
229	+14,33	589	0,307	MeOH	20
230	+9,26	589	0,3995	DMF	20
231	+93,26	365	0,3485	DMF	20
233	+6,38	589	0,423	DMF	20
234	+11,01	589	0,227	MeOH	20
235	+9,75	589	0,4925	MeOH	20
240	+80,69	589	0,29	DMF	20
241	-98,56	589	0,278	DMF	20
242	+81,94	589	0,288	DMF	20
243	-97,23	589	0,289	DMF	20
244	-43,67	589	0,529	DMF	20
245	+80,81	589	0,2945	DMF	20
246	-91,96	589	0,286	DMF	20
247	+86,99	589	0,346	DMF	20
248	-107,16	589	0,2865	DMF	20
249	-76,1	589	0,3825	DMF	20
250	+38,73	589	0,4415	DMF	20
251	+45,89	589	0,3835	DMF	20
253	+52,07	589	0,4225	DMF	20
254	-42	589	1,5	DMF	20
255	-41,2	589	0,49	DMF	20
256	+44,76	589	0,458	DMF	20
257	+28,85	589	0,4125	DMF	20
259	+54,47	589	0,514	MeOH	20
260	-22,13	589	0,5875	DMF	20
262	+157,72	589	0,3855	DMF	20
264	+98,25	589	0,456	DMF	20
269	+75,99	589	0,2145	DMF	20
271	+170,76	589	0,407	DMF	20
272	-46,77	589	0,2865	DMF	20
275	+34,69	589	0,3805	DMF	20
276	-49,84	589	0,4755	DMF	20

## ES 2 607 083 T3

Co. N°	$\alpha_D$ (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
280	-71,77	589	0,333	DMF	20
286	-35,58	589	0,4075	DMF	20
288	+74,75	589	0,4	DMF	20
289	+76,5	589	0,4	DMF	20
290	+12,22	589	0,27	DMF	20
291	+74,64	589	0,28	DMF	20
292	+110,67	589	0,4825	DMF	20
294	+101,64	589	0,609	DMF	20
296	+83,73	589	0,295	DMF	20
297	+47,87	589	0,399	DMF	20
298	-49,24	589	0,4265	DMF	20
299	63,6	589	0,61	DMF	20
304	-97,01	589	0,535	DMF	20
305	+122,96	589	0,575	DMF	20
306	+101,54	589	0,39	DMF	20
307	-100,24	589	0,41	DMF	20
308	-33,79	589	0,586	DMF	20
309	-61,61	589	0,336	DMF	20
311	+13,39	589	0,3285	DMF	20
312	+167,57	589	0,37	DMF	20
313	+41,49	589	0,3495	DMF	20
314	+117,36	589	0,4925	DMF	20
315	+121,66	589	0,471	DMF	20
316	-46,02	589	0,389	DMF	20
317	-42,96	589	0,405	DMF	20
318	-78,75	589	0,32	DMF	20
319	+87,23	589	0,47	DMF	20
320	-30,15	589	0,262	DMF	20
325	+46,45	589	0,465	DMF	20
326	-63,64	589	0,308	DMF	20
327	+45,58	589	0,4015	DMF	20
337	+41,65	589	0,425	DMF	20
338	+73,84	589	0,409	DMF	20
340	-10,56	589	0,36	DMF	20

Co. N°	$\alpha_D$ (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
341	-10,94	589	0,393	DMF	20
342	-13,75	589	0,4655	DMF	20
343	-11,09	589	0,676	DMF	20
344	+99,74	589	0,391	DMF	20
346	+8,75	589	0,32	DMF	20
347	+39,32	589	0,295	DMF	20
370	+106,71	589	0,417	DMF	20
371	+116,48	589	0,3915	DMF	20
374	-20,86	589	0,532	DMF	20
380	+93,87	589	0,506	DMF	20

## RMN

5 Para muchos compuestos, los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se registraron en un espectrómetro Bruker DPX-360, Bruker DPX-400 o Bruker Avance 600 con secuencias de pulsos estándar, que operan a 360 MHz, 400 MHz y 600 MHz, respectivamente, usando CLOROFORMO-*d* (cloroformo deuterado,  $\text{CDCl}_3$ ) o DMSO-*d*<sub>6</sub> (DMSO deuterado, sulfóxido de dimetilo-*d*<sub>6</sub>) como disolventes. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS), que se usó como un patrón interno.

Tabla 17:

Co. N°	Resultado de RMN
86	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1,29 - 1,55 (m, 3 H) 3,96 (d, $J=15,8$ Hz, 1 H) 4,04 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 5,72 (d, $J=53,4$ Hz, 1 H) 5,94 (br, s, 2 H) 7,13 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,31 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H) 7,76 - 7,79 (m, 1 H) 7,81 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 8,16 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H) 8,21 (dd, $J=8,4, 2,6$ Hz, 1 H) 8,79 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H)
117	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 1,86 (d, $J=2,6$ Hz, 3 H) 4,38 (br, s, 1 H) 4,49 (d, $J=15,5$ Hz, 1 H) 4,56 (d, $J=15,5$ Hz, 1 H) 7,43 - 7,56 (m, 3 H) 8,93 (s, 2 H) 9,22 (s, 1 H)
163	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1,43 (s, 3 H) 3,96 (d, $J=15,8$ Hz, 1 H) 4,06 (d, $J=15,8$ Hz, 1 H) 5,71 (d, $J=53,5$ Hz, 1 H) 5,96 (br, s, 2 H) 7,14 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 7,32 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H) 7,67 (br, s, 1 H) 7,73 (dd, $J=8,0, 2,0$ Hz, 1 H) 8,32 (dd, $J=10,3, 1,8$ Hz, 1 H) 8,65 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 10,58 (br, s, 1 H)
165	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 1,69 (s, 3 H) 4,19 - 4,31 (m, 2 H) 4,28 - 4,54 (m, 2 H) 4,66 (q, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,06 (dd, $J=11,7, 8,8$ Hz, 1 H) 7,88 (dd, $J=8,4, 2,6$ Hz, 1 H) 7,91 (dd, $J=6,8, 2,7$ Hz, 1 H) 7,99 - 8,08 (m, 1 H) 8,25 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H) 8,56 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 9,88 (br, s, 1 H)
166	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 1,68 (s, 3 H) 4,07 (s, 3 H) 4,23 (s, 2 H) 4,27 - 4,41 (m, 2 H) 4,65 (q, $J=8,2$ Hz, 1 H) 7,05 (dd, $J=11,7, 8,8$ Hz, 1 H) 7,89 (dd, $J=6,8, 2,7$ Hz, 1 H) 8,02 (ddd, $J=8,8, 4,4, 2,9$ Hz, 1 H) 8,15 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H) 9,02 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H) 9,55 (s, 1 H)
167	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 1,67 (s, 3 H) 4,23 (s, 2 H) 4,33 (br, s, 2 H) 4,67 (q, $J=8,4$ Hz, 1 H) 7,05 (dd, $J=11,5, 9,0$ Hz, 1 H) 7,82 (dd, $J=7,0, 2,9$ Hz, 1 H) 7,91 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 8,09 (ddd, $J=8,9, 4,3, 2,9$ Hz, 1 H) 8,47 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 9,79 (s, 1 H)
169	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 1,68 (s, 3 H) 4,24 (s, 2 H) 4,35 (br, s, 2 H) 4,66 (q, $J=8,3$ Hz, 1 H) 7,08 (dd, $J=11,5, 9,0$ Hz, 1 H) 7,94 (dd, $J=6,6, 2,9$ Hz, 1 H) 8,06 (ddd, $J=8,8, 4,4, 2,9$ Hz, 1 H) 8,20 (dd, $J=8,2, 2,0$ Hz, 1 H) 8,43 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 9,91 (s, 1 H)
170	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 1,74 (s, 3 H) 4,27 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 4,34 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 4,37 (br, s, 2 H) 4,51 (q, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,08 (dd, $J=11,9, 9,0$ Hz, 1 H) 7,69 (dd, $J=7,0, 2,6$ Hz, 1 H) 7,81 (dt, $J=9,1, 3,3$ Hz, 1 H) 7,89 (dd, $J=8,4, 2,2$ Hz, 1 H) 8,25 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H) 8,57 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 9,82 (s, 1 H)

ES 2 607 083 T3

Co. N°	Resultado de RMN
180	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,87 (br, s, 3 H) 4,07 (s, 3 H) 4,33 (br, s, 2 H) 4,47 (d, <i>J</i> =15,0 Hz, 1 H) 4,53 (d, <i>J</i> =115,0 Hz, 1 H) 7,03 (dd, <i>J</i> =12,4, 8,8 Hz, 1 H) 7,64 (dt, <i>J</i> =8,9, 3,4 Hz, 1 H) 7,85 (dd, <i>J</i> =7,3, 2,9 Hz, 1 H) 8,16 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 9,02 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 9,49 (s, 1 H)
183	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,87 (br, s, 3 H) 4,34 (br, s, 2 H) 4,47 (d, <i>J</i> =15,4 Hz, 1 H) 4,52 (d, <i>J</i> =15,3 Hz, 1 H) 7,05 (dd, <i>J</i> =12,4, 8,8 Hz, 1 H) 7,69 (dt, <i>J</i> =8,5, 3,1 Hz, 1 H) 7,86 (dd, <i>J</i> =7,3, 2,6 Hz, 1 H) 8,21 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,8 Hz, 1 H) 8,43 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 8,91 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H) 9,85 (s, 1 H)
199	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0,31 - 0,43 (m, 2 H) 0,43 - 0,58 (m, 2 H) 1,76 - 1,85 (m, 1 H) 4,32 (d, <i>J</i> =15,4 Hz, 1 H) 4,68 (d, <i>J</i> =15,7 Hz, 1 H) 6,03 (br, s, 2 H) 7,25 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1 H) 7,32 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,93 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,29 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 8,59 (dd, <i>J</i> =8,2, 2,0 Hz, 1 H) 9,21 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H) 10,86 (s, 1 H)
204	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,77 (s, 3 H) 4,02 (q, <i>J</i> =7,2 Hz, 1 H) 4,37 (br, s, 2 H) 4,32 (d, <i>J</i> =15,9 Hz, 1 H) 4,42 (d, <i>J</i> =16,0 Hz, 1 H) 7,44 - 7,53 (m, 3 H) 7,58 (br, s, 1 H) 8,12 (t, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H) 8,85 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H) 9,02 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1 H)
214	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0,11 - 0,30 (m, 1 H) 0,32 - 0,41 (m, 1 H) 0,47 (td, <i>J</i> =8,8, 3,7 Hz, 1 H) 0,55 (m, <i>J</i> =9,5, 4,8, 4,8 Hz, 1 H) 1,65 (tt, <i>J</i> =8,4, 4,2 Hz, 1 H) 3,99 (d, <i>J</i> =15,4 Hz, 1 H) 4,23 (d, <i>J</i> =15,4 Hz, 1 H) 4,44 (br, s, 2 H) 6,22 (d, <i>J</i> =52,3 Hz, 1 H) 7,10 (dd, <i>J</i> =11,3, 8,8 Hz, 1 H) 7,44 (dd, <i>J</i> =6,8, 2,7 Hz, 1 H) 7,83 (ddd, <i>J</i> =8,8, 4,0, 2,9 Hz, 1 H) 8,19 (dd, <i>J</i> =8,2, 2,0 Hz, 1 H) 8,39 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 8,84 - 8,90 (m, 1 H) 9,80 (br, s, 1 H)
215	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0,15 - 0,26 (m, 2 H) 0,30 (m, <i>J</i> =5,5 Hz, 1 H) 0,47 (m, <i>J</i> =5,5 Hz, 1 H) 1,48 - 1,59 (m, 1 H) 4,12 (d, <i>J</i> =15,4 Hz, 1 H) 4,26 (d, <i>J</i> =15,4 Hz, 1 H) 4,44 (br, s, 2 H) 6,24 (dd, <i>J</i> =51,2, 2,0 Hz, 1 H) 7,11 (dd, <i>J</i> =11,3, 8,8 Hz, 1 H) 7,87 (dd, <i>J</i> =6,6, 2,9 Hz, 1 H) 8,02 (ddd, <i>J</i> =8,9, 4,3, 2,9 Hz, 1 H) 8,20 (dd, <i>J</i> =8,2, 2,0 Hz, 1 H) 8,42 (dd, <i>J</i> =8,1, 0,7 Hz, 1 H) 8,87 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,7 Hz, 1 H) 9,87 (s, 1 H)
216	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0,15 - 0,26 (m, 1 H) 0,33 - 0,42 (m, 1 H) 0,42 - 0,50 (m, 1 H) 0,50 - 0,60 (m, 1 H) 1,58 - 1,74 (m, 1 H) 3,99 (d, <i>J</i> =15,4 Hz, 1 H) 4,06 (s, 3 H) 4,22 (d, <i>J</i> =15,7 Hz, 1 H) 4,34 - 4,60 (m, 2 H) 6,22 (d, <i>J</i> =52,3 Hz, 1 H) 7,08 (dd, <i>J</i> =11,7, 8,8 Hz, 1 H) 7,39 (dd, <i>J</i> =6,8, 2,7 Hz, 1 H) 7,82 (ddd, <i>J</i> =8,8, 4,0, 2,9 Hz, 1 H) 8,13 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 8,99 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 9,46 (s, 1 H)
217	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0,14 - 0,26 (m, 2 H) 0,26 - 0,36 (m, 1 H) 0,39 - 0,52 (m, 1 H) 1,41 - 1,63 (m, 1 H) 4,06 (s, 3 H) 4,11 (d, <i>J</i> =15,5 Hz, 1 H) 4,25 (d, <i>J</i> =15,5 Hz, 1 H) 4,43 (br, s, 2 H) 6,23 (dd, <i>J</i> =51,6, 2,2 Hz, 1 H) 7,08 (dd, <i>J</i> =11,5, 9,0 Hz, 1 H) 7,85 (dd, <i>J</i> =6,6, 2,9 Hz, 1 H) 7,97 (ddd, <i>J</i> =8,8, 4,0, 2,9 Hz, 1 H) 8,14 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 9,01 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
218	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0,14 - 0,27 (m, 1 H) 0,29 - 0,41 (m, 1 H) 0,43 - 0,50 (m, 1 H) 0,51 - 0,60 (m, 1 H) 1,56 - 1,72 (m, 1 H) 3,99 (d, <i>J</i> =15,7 Hz, 1 H) 4,14 (br, s, 2 H) 4,23 (d, <i>J</i> =15,7 Hz, 1 H) 6,22 (d, <i>J</i> =52,0 Hz, 1 H) 7,09 (dd, <i>J</i> =11,5, 9,0 Hz, 1 H) 7,31 (dd, <i>J</i> =6,8, 2,7 Hz, 1 H) 7,85 - 7,92 (m, 1 H) 8,16 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H) 8,73 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H) 9,65 (br, s, 1 H)
219	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0,12 - 0,27 (m, 1 H) 0,31 - 0,42 (m, 1 H) 0,42 - 0,50 (m, 1 H) 0,50 - 0,62 (m, 1 H) 1,65 (m, <i>J</i> =8,3, 8,3, 4,9 Hz, 1 H) 3,99 (d, <i>J</i> =15,4 Hz, 1 H) 4,22 (d, <i>J</i> =15,4 Hz, 1 H) 4,52 (br, s, 2 H) 6,22 (d, <i>J</i> =52,3 Hz, 1 H) 7,08 (dd, <i>J</i> =11,5, 9,0 Hz, 1 H) 7,39 (dd, <i>J</i> =6,8, 2,7 Hz, 1 H) 7,64 (dd, <i>J</i> =9,9, 1,8 Hz, 1 H) 7,80 (dt, <i>J</i> =8,6, 3,6 Hz, 1 H) 8,37 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H) 9,59 (s, 1 H)
220	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0,13 - 0,36 (m, 3 H) 0,39 - 0,50 (m, 1 H) 1,51 (m, <i>J</i> =8,1, 5,4, 2,6 Hz, 1 H) 4,12 (d, <i>J</i> =15,4 Hz, 1 H) 4,26 (d, <i>J</i> =15,4 Hz, 1 H) 4,48 (br, s, 2 H) 6,24 (dd, <i>J</i> =51,2, 1,8 Hz, 1 H) 7,08 (dd, <i>J</i> =11,7, 8,8 Hz, 1 H) 7,65 (dd, <i>J</i> =10,1, 2,0 Hz, 1 H) 7,83 (dd, <i>J</i> =6,6, 2,9 Hz, 1 H) 7,99 (ddd, <i>J</i> =8,8, 4,4, 2,9 Hz, 1 H) 8,37 (dd, <i>J</i> =1,9, 0,7 Hz, 1 H) 9,66 (s, 1 H)
227	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0,18 - 0,31 (m, 1 H) 0,31 - 0,36 (m, 1 H) 0,36 - 0,46 (m, 1 H) 0,48 - 0,64 (m, 1 H) 1,63 - 1,85 (m, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 4,18 (d, <i>J</i> =15,3 Hz, 1 H) 4,13 - 4,22 (m, 1 H) 4,31 (d, <i>J</i> =15,4 Hz, 1 H) 5,75 (s, 2 H) 7,20 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,6 Hz, 1 H) 7,25 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,79 (dt, <i>J</i> =8,0, 1,7 Hz, 1 H) 7,98 (t, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H) 8,40 (d, <i>J</i> =1,2 Hz, 1 H) 8,89 (d, <i>J</i> =1,2 Hz, 1 H) 10,33 (s, 1 H)
228	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0,24 (tdd, <i>J</i> =8,7, 8,7, 5,7, 3,2 Hz, 1 H) 0,33 - 0,52 (m, 3 H) 1,33 - 1,48 (m, 1 H) 4,03 (s, 3 H) 4,06 (d, <i>J</i> =15,7 Hz, 1 H) 4,12 (d, <i>J</i> =15,7 Hz, 1 H) 4,41 (q, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H) 5,59 (br, s, 2 H) 7,19 - 7,24 (m, 1 H) 7,28 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,76 (ddd, <i>J</i> =7,9, 2,0, 1,0 Hz, 1 H) 7,85 (t, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H) 8,34 (d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1 H) 8,87 (d, <i>J</i> =1,2 Hz, 1 H) 10,08 (br, s, 1 H)
254	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,69 (s, 3 H) 4,21 (s, 2 H) 4,17 - 4,28 (m, 2 H) 4,61 (q,



ES 2 607 083 T3

Co. Nº	Resultado de RMN
	$J=8,4$ Hz, 1 H) 6,96 (dd, $J=11,3$ , 9,8 Hz, 1 H) 8,02 (t, $J=8,8$ Hz, 1 H) 8,93 (d, $J=1,4$ Hz, 2 H) 9,21 (s, 1 H)
257	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0,03 - 0,17 (m, 1 H) 0,20 - 0,32 (m, 1 H) 0,33 - 0,42 (m, 1 H) 0,43 - 0,52 (m, 1 H) 1,41 - 1,61 (m, 1 H) 3,90 (d, $J=15,8$ Hz, 1 H) 4,03 (d, $J=15,6$ Hz, 1 H) 5,93 (br, s, 2 H) 6,11 (d, $J=53,2$ Hz, 1 H) 7,44 (dt, $J=8,0$ , 1,5 Hz, 1 H) 7,48 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H) 7,66 (dt, $J=7,3$ , 1,4 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 9,13 (s, 2 H) 9,19 (s, 1 H)
260	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,55 (s, 3 H) 4,09 (d, $J=16,1$ Hz, 0 H) 4,22 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H) 4,54 (q, $J=8,4$ Hz, 1 H) 5,82 (s, 2 H) 7,12 (dd, $J=12,0$ , 8,8 Hz, 1 H) 7,69 - 7,84 (m, 1 H) 8,03 (dd, $J=7,0$ , 2,8 Hz, 1 H) 8,31 (dd, $J=10,3$ , 2,0 Hz, 1 H) 8,64 (dd, $J=1,9$ , 0,9 Hz, 1 H) 10,63 (s, 1 H)
261	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,89 (s, 3 H) 4,84 (d, $J=17,1$ Hz, 1 H) 4,94 (q, $J=6,6$ Hz, 1 H) 5,04 (d, $J=17,1$ Hz, 1 H) 7,22 (dd, $J=7,8$ , 1,0 Hz, 1 H) 7,43 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H) 7,99 (t, $J=1,8$ Hz, 1 H) 8,13 (dd, $J=8,0$ , 1,3 Hz, 1 H) 8,31 (dd, $J=8,0$ , 0,8 Hz, 1 H) 8,60 (dd, $J=8,2$ , 2,1 Hz, 1 H) 8,75 (br, s, 1 H) 9,21 (dd, $J=2,0$ , 0,8 Hz, 1 H) 9,45 (br, s, 1 H) 10,94 (s, 1 H) 11,00 (br, s, 1 H)
268	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ ) $\delta$ ppm 1,74 (s, 3 H) 3,97 (q, $J=7,0$ Hz, 1 H) 4,28 (br, s, 2 H) 4,28 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 4,38 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 7,15 - 7,24 (m, 1 H) 7,41 - 7,51 (m, 2 H) 8,93 (d, $J=1,3$ Hz, 2 H) 9,22 (s, 1 H)
277	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ ) $\delta$ ppm 1,72 (d, $J=2,1$ Hz, 3 H) 4,52 (d, $J=17,0$ Hz, 1 H) 4,63 (d, $J=17,0$ Hz, 1 H) 5,58 (s, 2 H) 5,79 (d, $J=50,9$ Hz, 1 H) 7,23 (dd, $J=5,2$ , 1,8 Hz, 1 H) 7,39 (t, $J=1,9$ Hz, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 1 H) 7,90 (d, $J=1,9$ Hz, 2 H) 8,70 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H)
281	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0,67 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H) 1,52 - 1,68 (m, 1 H) 2,04 - 2,19 (m, 1 H) 3,92 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 4,04 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 4,01 (s, 3 H) 5,90 (d, $J=54,8$ Hz, 1 H) 6,03 (br, s, 2 H) 7,15 (dd, $J=11,8$ , 8,8 Hz, 1 H) 7,68 (dd, $J=7,2$ , 2,8 Hz, 1 H) 7,76 (ddd, $J=8,8$ , 4,2, 2,8 Hz, 1 H) 8,41 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H) 8,87 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H) 10,57 (s, 1 H)
285	RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0,65 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H) 1,78 - 1,94 (m, 1 H) 2,05 - 2,19 (m, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 4,06 (d, $J=16,2$ Hz, 1 H) 4,20 (d, $J=16,0$ Hz, 1 H) 4,54 (q, $J=8,5$ Hz, 1 H) 5,87 (s, 2 H) 7,10 (dd, $J=11,8$ , 8,7 Hz, 1 H) 7,79 (dt, $J=7,5$ , 4,2 Hz, 1 H) 8,13 (dd, $J=7,1$ , 2,7 Hz, 1 H) 8,41 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H) 8,88 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H) 10,40 (s, 1 H)
320	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ ) $\delta$ ppm 0,82 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H) 1,13 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H) 4,00 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H) 4,28 (d, $J=15,6$ Hz, 1 H) 4,37 (br, s, 2 H) 5,76 (d, $J=52,3$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H) 7,44 - 7,55 (m, 3 H) 8,95 (s, 2 H) 9,21 (s, 1 H)
327	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0,03 - 0,18 (m, 1 H) 0,19 - 0,31 (m, 1 H) 0,31 - 0,39 (m, 1 H) 0,40 - 0,52 (m, 1 H) 1,30 - 1,44 (m, 1 H) 3,88 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H) 4,02 (d, $J=15,5$ Hz, 1 H) 5,88 (d, $J=53,8$ Hz, 1 H) 5,91 (br, s, 2 H) 7,22 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,32 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,71 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 8,66 (dd, $J=10,1$ , 1,3 Hz, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 10,76 (s, 1 H)
330	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ ) $\delta$ ppm 1,65 (s, 3 H) 4,04 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H) 4,27 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 6,04 (d, $J=52,7$ Hz, 1 H) 7,09 (dd, $J=11,3$ , 8,8 Hz, 1 H) 7,46 (dd, $J=6,8$ , 2,7 Hz, 1 H) 7,85 - 7,96 (m, 2 H) 8,70 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 9,53 - 9,71 (br, s, 1 H)
332	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ ) $\delta$ ppm 1,66 (s, 3 H) 4,04 (d, $J=15,6$ Hz, 1 H) 4,28 (d, $J=15,5$ Hz, 1 H) 6,05 (d, $J=53,1$ Hz, 1 H) 6,79 (t, $J=54,2$ Hz, 1 H) 7,10 (dd, $J=11,3$ , 8,8 Hz, 1 H) 7,54 (dd, $J=7,0$ , 2,9 Hz, 1 H) 7,85 (ddd, $J=8,8$ , 4,0, 2,9 Hz, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H) 9,61 (br, s, 1 H)
333	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,73 (s, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 4,67 (d, $J=17,9$ Hz, 1 H) 4,76 (d, $J=17,9$ Hz, 1 H) 6,15 (d, $J=50,1$ Hz, 1 H) 7,33 (dd, $J=11,9$ , 9,0 Hz, 1 H) 7,75 (dd, $J=7,3$ , 2,6 Hz, 1 H) 8,01 (ddd, $J=9,0$ , 4,2, 2,6 Hz, 1 H) 8,06 (dd, $J=2,2$ , 0,7 Hz, 1 H) 8,60 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H) 8,98 (br, s, 1 H) 9,68 (br, s, 1 H) 10,80 (s, 1 H) 11,18 (br, s, 1 H)
335	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,49 (d, $J=1,5$ Hz, 3 H) 4,00 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H) 4,08 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H) 6,01 (d, $J=52,3$ Hz, 1 H) 6,01 - 6,32 (m, 2 H) 7,41 (dd, $J=5,1$ , 1,5 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,70 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H) 9,44 (s, 2 H)
336	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,45 (s, 3 H) 4,01 (m, $J=15,7$ Hz, 1 H) 4,03 (s, 3 H) 4,10 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 5,82 (d, $J=52,7$ Hz, 1 H) 6,16 (br, s, 2 H) 7,24 (dd, $J=5,3$ , 1,6 Hz, 1 H) 8,23 - 8,37 (m, 2 H) 8,45 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H) 8,95 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H) 10,06 (s, 1 H)
343	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ ) $\delta$ ppm 1,77 (s, 3 H) 4,00 (q, $J=7,0$ Hz, 1 H) 4,31 (br, s, 2 H) 4,28

Co. N°	Resultado de RMN
	(s, 1 H) 4,41 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 7,46 - 7,52 (m, 3 H) 7,59 (br, s, 1 H) 8,95 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H)
353	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 4,44 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 4,83 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 6,22 (s, 2 H) 7,45 (dd, $J=5,1, 1,8$ Hz, 1 H) 8,00 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H) 8,73 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H) 9,28 (s, 1 H) 9,45 (s, 2 H)
359	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0,76 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H) 1,87 - 1,98 (m, 1 H) 2,03 - 2,14 (m, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 4,19 (s, 2 H) 4,33 (q, $J=8,2$ Hz, 1 H) 5,81 (s, 2 H) 7,15 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,27 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,78 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,90 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H)
362	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ ) $\delta$ ppm 0,90 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H) 2,20 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H) 4,10 (q, $J=7,4$ Hz, 1 H) 4,20 - 4,49 (m, 2 H) 7,46 - 7,53 (m, 3 H) 7,62 (s, 1 H) 8,96 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H)
368	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0,76 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H) 1,84 - 1,99 (m, 1 H) 2,02 - 2,16 (m, 1 H) 3,32 (s, 3 H) 3,72 (t, $J=4,0$ Hz, 2 H) 4,19 (s, 2 H) 4,33 (m, $J=7,7$ Hz, 1 H) 4,53 (t, $J=4,4$ Hz, 2 H) 5,80 (s, 2 H) 7,15 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,27 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H)
383	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ ) $\delta$ ppm 1,66 (d, $J=1,8$ Hz, 3 H) 3,82 (br, s, 2 H) 4,08 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 4,38 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 6,22 (d, $J=53,1$ Hz, 1 H) 7,39 (dd, $J=5,1, 1,5$ Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 8,72 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H) 9,01 (s, 2 H) 9,28 (s, 1 H)
387	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,44 (s, 3 H) 3,97 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 4,07 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 5,81 (d, $J=52,7$ Hz, 1 H) 6,05 (br, s, 2 H) 7,23 (dd, $J=5,1, 1,5$ Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,31 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H) 8,36 (dd, $J=10,6, 1,8$ Hz, 1 H) 8,68 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H) 10,54 (s, 1 H)
390	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,41 (d, $J=1,5$ Hz, 3 H) 3,93 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 4,05 (d, $J=15,0$ Hz, 1 H) 4,11 (q, $J=5,1$ Hz, 1 H) 5,94 (d, $J=54,5$ Hz, 1 H) 5,99 (br, s, 1 H) 7,72 (dd, $J=5,3, 2,0$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 8,36 (dd, $J=10,4, 2,0$ Hz, 1 H) 8,46 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H) 8,68 (br, d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 11,05 (br, s, 1 H)
392	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,42 (s, 3 H) 3,95 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 4,03 (s, 3 H) 4,06 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 5,92 (d, $J=54,5$ Hz, 1 H) 6,02 (br, s, 2 H) 7,75 (dd, $J=5,5, 2,2$ Hz, 1 H) 7,97 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 8,43 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H) 8,44 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H) 8,92 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H) 10,89 (s, 1 H)
398	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ ) $\delta$ ppm 1,75 (s, 3 H) 4,02 (q, $J=7,2$ Hz, 1 H) 4,07 (s, 3 H) 4,32 (d, $J=15,5$ Hz, 1 H) 4,37 (br, s, 2 H) 4,48 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 7,15 (dd, $J=5,3, 1,6$ Hz, 1 H) 8,17 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H) 8,31 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H) 8,49 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H) 9,02 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H) 10,08 (s, 1 H)
399	RMN $^1\text{H}$ (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ ) $\delta$ ppm 1,72 (d, $J=1,1$ Hz, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 4,36 (br, s, 2 H) 4,35 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H) 4,42 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H) 5,00 (q, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,71 - 7,76 (m, 2 H) 8,17 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H) 8,54 (br, d, $J=5,3$ Hz, 1 H) 9,02 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H) 9,71 (br, s, 1 H)

#### D. Ejemplos farmacológicos

- Los compuestos proporcionados en la presente invención son inhibidores de la enzima de escisión de APP del sitio beta 1 (BACE1). Se cree que la inhibición de BACE1, una proteasa aspártica, es relevante para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA). Se cree que la producción y la acumulación de péptidos beta-amiloideos (Abeta) de la proteína precursora beta-amiloide (APP) desempeña una función clave en el inicio y la progresión de la EA. Abeta se produce a partir de la proteína precursora amiloide (APP) mediante la escisión secuencial en los extremos N- y C-terminal del dominio de Abeta por la beta-secretasa y la gamma-secretasa, respectivamente.
- Se espera que los compuestos de Fórmula (I) tengan su efecto sustancialmente en BACE1 en virtud de su capacidad para inhibir la actividad enzimática. El comportamiento de dichos inhibidores evaluados usando un ensayo bioquímico a base de la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) y un ensayo celular  $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 descritas a continuación y que son adecuadas para la identificación de dichos compuestos, y más en particular los compuestos según la Fórmula (I), se muestra en las Tablas 17 y 18.
- Ensayo bioquímico basado en FRET
- Este ensayo es un ensayo basado en el ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET). El sustrato para este ensayo es un péptido de 13 aminoácidos derivado de APP que contiene la mutación "Sueca" Lys-Met/Asn-Leu del sitio de escisión de beta-secretasa de la proteína precursora amiloide (APP). Este sustrato contiene también dos fluoróforos: el ácido (7-metoxicumarin-4-il)acético (Mca) es un dador fluorescente con longitud de onda de excitación a 320 nm y emisión a 405 nm, y el 2,4-dinitrofenilo (Dnp) es un aceptor extinguidor patentado.

La distancia entre esos dos grupos se ha seleccionado de modo que tras la excitación por la luz, la energía de fluorescencia del dador es extinguida significativamente por el aceptor, a través de la transferencia de la energía de resonancia. Tras la escisión por BACE1, el fluoróforo Mca se separa del grupo extinguidor Dnp, restaurando la producción de fluorescencia completa del dador. El aumento en la fluorescencia se relaciona linealmente con la velocidad de la proteólisis.

En resumen, en un formato de 384 pocillos, la proteína BACE1 recombinante a una concentración final de 1 µg/ml se incubaba durante 120 minutos a temperatura ambiente con 10 µM de sustrato en regulador de pH de incubación (40 mM de regulador de pH de citrato pH 5,0, 0,04% de PEG, 4% de DMSO) en ausencia o presencia del compuesto. Después, la cantidad de proteólisis se mide directamente mediante la medición de la fluorescencia a T = 0 y T = 120 (excitación a 320 nm y emisión a 405 nm). Los resultados se expresan en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativas), como la diferencia entre T120 y T0.

Una curva de mejor ajuste se ajusta mediante un método de suma de mínimos cuadrados a la gráfica del % de control min frente a la concentración de compuesto. A partir de esto, se puede obtener un valor de IC<sub>50</sub> (concentración inhibitoria que causa 50% de inhibición de la actividad).

LC = Mediana de los valores bajos de control

= Control bajo: reacción sin enzima

HC = Mediana de los valores altos de control

= Control alto: reacción con enzima

$$\% \text{ de efecto} = 100 - [(muestra - LC) / (HC - LC) * 100]$$

$$\% \text{ de control} = (muestra / HC) * 100$$

$$\% \text{ de control min} = (muestra - LC) / (HC - LC) * 100.$$

Los siguientes compuestos ejemplificados evaluaron esencialmente tal como se describió anteriormente, y exhibieron la siguiente actividad:

Tabla 18:

Co. N°	Ensayo bioquímico a base de FRET pIC <sub>50</sub>	Co. N°	Ensayo bioquímico a base de FRET pIC <sub>50</sub>
1	4,62	20	6,78
2	5,72	21	7,29
3	5,10	22	6,7
4	5,439	23	5,86
5	6,54	24	6,77
6	5,29	25	6,93
7	5,39	26	5,67
8	5,69	27	6,35
9	5,46	28	6,18
10	5,12	29	6,11
11	4,84	30	6,05
12	6,89	31	4,76
13	5,37	32	4,87

ES 2 607 083 T3

Co. Nº	Ensayo bioquímico a base de FRET pIC <sub>50</sub>
14	6,28
15	5,56
16	5,66
17	6,78
18	5,54
19	5,38
39	6,9
40	6,04
41	6,33
42	5,74
43	7,14
44	7,21
45	5,53
46	5,6
47	5,95
48	5,73
49	4,6
50	6,93
51	5,41
52	6,06
53	<4,52
54	5,41
55	5,55
56	5,69
57	6,53
58	5,11
59	5,36
60	5,65
61	5,45
62	7,21

Co. Nº	Ensayo bioquímico a base de FRET pIC <sub>50</sub>
33	4,91
34	5,05
35	7,11
36	5,13
37	5,45
38	6,91
69	5,29
70	5,77
71	6,25
72	5,58
73	6,99
74	5,38
75	5,01
76	7,32
77	7,28
78	7,26
79	7,22
80	7,01
81	5,05
82	6,2
83	6,01
84	4,64
85	5,19
86	7,41
87	5,81
88	<4,52
89	5,26
90	6,37
91	7,03
92	4,82

ES 2 607 083 T3

Co. Nº	Ensayo bioquímico a base de FRET pIC <sub>50</sub>
63	5,46
64	6,41
65	6,78
66	5,69
67	<4,52
68	6,35
99	4,68
100	5,81
101	6,75
102	<4,52
103	5,68
104	5,03
105	5,81
106	5,36
107	6,88
108	5,89
109	<4,52
110	7,59
111	5,83
112	5,31
113	7,57
114	5,17
115	6,21
116	<4,52
117	6,36
118	6,72
119	4,95
120	5,55
121	5,73
122	<4,52

Co. Nº	Ensayo bioquímico a base de FRET pIC <sub>50</sub>
93	6,33
94	<4,52
95	5,85
96	4,95
97	5,21
98	5,55
129	4,83
130	5,72
131	7,45
132	5,96
133	7,59
134	7,68
135	<4,52
136	5,09
137	<4,52
138	5,83
139	<4,52
140	<4,52
141	<4,52
142	<4,52
143	7,48
144	7,11
145	4,67
146	6,26
147	6,7
148	<4,52
149	<4,52
150	5,96
151	6,4
152	5,41

ES 2 607 083 T3

Co. Nº	Ensayo bioquímico a base de FRET pIC <sub>50</sub>
123	7,53
124	7,69
125	5,86
126	7,44
127	<4,52
128	5,24
159	<4,52
161	4,53
162	5,21
163	7,39
164	<4,52
165	7,46
166	7,3
167	7,46
168	6,08
169	7,25
170	7,21
171	5,95
172	6,29
173	7,66
174	<4,52
175	6,53
176	5,89
177	7,6
178	4,7
179	<4,52
180	7,35
181	7,58
182	6,26
183	7,39

Co. Nº	Ensayo bioquímico a base de FRET pIC <sub>50</sub>
153	7,05
154	<4,52
155	<4,52
156	5,69
157	<4,52
158	<4,52
190	<4,52
191	4,73
192	<4,52
193	7,13
194	5,7
195	7,27
196	<4,52
197	6
198	6,52
199	7,83
202	6,32
203	7,69
204	6,44
205	4,8
206	<4,52
207	5,46
208	7,57
209	7,4
210	4,92
211	5,85
212	5,19
213	6,36
214	6,96
215	6,3

ES 2 607 083 T3

Co. Nº	Ensayo bioquímico a base de FRET pIC <sub>50</sub>
184	6,39
185	6,78
186	6,75
187	4,99
188	6,36
189	<4,52
222	5,13
223	4,61
224	4,83
225	7,45
226	6,86
227	7,45
228	6,67
229	7,35
230	7,34
231	7,47
232	7,51
233	7,5
234	7,6
235	7,48
238	6,08
239	5,98
240	7,59
241	6,49
242	7,69
243	6,58
244	7,11
245	7,66
246	6,5
247	7,55

Co. Nº	Ensayo bioquímico a base de FRET pIC <sub>50</sub>
216	7,05
217	6,22
218	6,9
219	7,03
220	6,33
221	6,9
254	6,07
255	6,35
256	7,37
257	6,05
258	n.t.
259	7,07
260	7,32
261	n.t.
262	7,52
263	n.t.
264	7,04
265	6,28
266	<4,52
267	<4,52
268	6,44
269	6,8
270	6,88
271	<4,52
272	7,04
273	5,16
274	6,58
275	7,21
276	6,76
277	6,66

ES 2 607 083 T3

Co. Nº	Ensayo bioquímico a base de FRET pIC <sub>50</sub>
248	6,31
249	6,66
250	7,22
251	7,31
252	n.t.
253	6,81
284	7,06
285	7
286	6,07
287	6,86
288	7,48
289	7,51
290	7,01
291	7,49
292	6,17
293	5,86
294	5,64
295	5,16
296	5,42
297	7,41
298	6,91
299	6,77
300	5,81
301	7,09
302	<4,52
303	5,74
304	6,23
305	7,38
306	7,44
307	6,7

Co. Nº	Ensayo bioquímico a base de FRET pIC <sub>50</sub>
278	5,06
279	n.t.
280	6,74
281	7,13
282	6,05
283	7,17
314	7,26
315	7,09
316	5,94
317	5,69
318	6,45
319	7,36
320	n.t.
321	n.t.
322	n.t.
323	n.t.
324	n.t.
325	n.t.
326	n.t.
327	n.t.
328	n.t.
329	n.t.
330	n.t.
331	n.t.
332	n.t.
333	n.t.
334	n.t.
335	n.t.
336	n.t.
337	n.t.



Co. Nº	Ensayo bioquímico a base de FRET pIC <sub>50</sub>
308	7,31
309	6,66
310	5,48
311	5,86
312	6,18
313	7,78
344	n.t.
345	n.t.
346	n.t.
347	n.t.
348	n.t.
349	n.t.
350	n.t.
351	5,69
352	n.t.
353	n.t.
354	n.t.
355	n.t.
356	n.t.
357	n.t.
358	n.t.
359	n.t.
360	n.t.
361	n.t.
362	n.t.
363	n.t.
364	n.t.
365	n.t.
366	n.t.
367	n.t.

Co. Nº	Ensayo bioquímico a base de FRET pIC <sub>50</sub>
338	n.t.
339	n.t.
340	n.t.
341	n.t.
342	n.t.
343	n.t.
374	n.t.
375	n.t.
376	n.t.
377	n.t.
378	n.t.
379	n.t.
380	n.t.
381	n.t.
382	n.t.
383	n.t.
384	n.t.
385	n.t.
386	n.t.
387	n.t.
388	n.t.
389	n.t.
390	n.t.
391	n.t.
392	n.t.
393	n.t.
394	n.t.
395	n.t.
396	n.t.
397	n.t.

Co. Nº	Ensayo bioquímico a base de FRET pIC <sub>50</sub>
368	n.t.
369	n.t.
370	n.t.
371	n.t.
372	n.t.
373	n.t.
404	n.t.
405	n.t.

Co. Nº	Ensayo bioquímico a base de FRET pIC <sub>50</sub>
398	n.t.
399	n.t.
400	n.t.
401	n.t.
402	n.t.
403	n.t.
406	n.t.
407	n.t.

Ensayo celular  $\alpha$ Lisa en células SKNBE2

5 En dos ensayos  $\alpha$ Lisa, se cuantifican los niveles de Abeta total y Abeta 1-42 producidos y segregados al medio de células SKNBE2 de neuroblastoma humano. El ensayo se basa en el neuroblastoma humano SKNBE2 que expresa la proteína precursora amiloide de tipo salvaje (hAPP695). Los compuestos se diluyen y se añaden a estas células, se incuban durante 18 horas, y entonces se hacen las mediciones de Abeta 1-42 y Abeta total. Abeta total y Abeta 1-42 se miden mediante  $\alpha$ Lisa de sándwich.  $\alpha$ Lisa es un ensayo de sándwich que usa el anticuerpo biotinilado AbN/25  
10 unido a perlas recubiertas de estreptavidina, y el anticuerpo Ab4G8 o cAb42/26 conjugado con perlas aceptoras para la detección de Abeta total y Abeta 1-42, respectivamente. En presencia de Abeta total o Abeta 1-42, las perlas se ponen en estrecha proximidad. La excitación de las perlas dadoras provoca la liberación de las moléculas de oxígeno singlete que desencadenan una cascada de transferencia de energía en las perlas aceptoras, causando la emisión de luz. La emisión de luz se mide después de 1 hora de incubación (excitación a 650 nm y emisión a 615 nm).

15 Una curva de mejor ajuste se ajusta mediante un método de suma de mínimos cuadrados a la gráfica del % de control min frente a la concentración del compuesto. A partir de esto, se puede obtener un valor de IC<sub>50</sub> (concentración inhibitoria que causa 50% de inhibición de la actividad).

LC = Mediana de los valores bajos de control

= Control bajo: células preincubadas sin compuesto, sin Ab biotinilado en el  $\alpha$ Lisa

HC = Mediana de los valores altos de control

20 = Control alto: células preincubadas sin compuesto

$$\% \text{ de efecto} = 100 - [(muestra - LC) / (HC - LC)] * 100$$

$$\% \text{ de control} = (muestra / HC) * 100$$

$$\% \text{ de control min} = (muestra - LC) / (HC - LC) * 100.$$

25 Los siguientes compuestos ejemplificados se evaluaron esencialmente tal como se describió anteriormente, y exhibieron la siguiente actividad:

Tabla 19:

Co. Nº	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abeta 42 pIC <sub>50</sub>	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abetatotal pIC <sub>50</sub>
1	5,83	5,99
2	6,14	6,21

ES 2 607 083 T3

Co. Nº	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abeta 42 pIC <sub>50</sub>	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abetatotal pIC <sub>50</sub>
3	6,2	6,19
4	6,59	6,66
5	7,77	7,79
6	6,29	6,34
7	6,49	6,53
8	6,67	6,75
9	<5	5,07
10	6,	6,58
11	6,2	6,33
12	8,17	8,16
13	6,83	6,84
14	7,49	7,56
15	6,31	5,51
16	6,41	6,45
17	8,32	8,3
18	6,57	6,61
19	6,29	6,352
20	7,81	7,86
21	8,27	8,3
22	7,59	7,663
23	6,89	6,85
24	7,77	7,73
25	7,93	7,9
26	6,72	6,74
27	7,06	7,04
28	7,07	7,04
29	6,67	6,67
30	7,57	7,66
31	5,76	5,86
32	6,2	6,25
33	5,72	5,75
34	5,54	5,58
35	8,37	8,4
36	5,98	6,09

ES 2 607 083 T3

Co. Nº	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abeta 42 pIC <sub>50</sub>	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abetatotal pIC <sub>50</sub>
37	6,77	6,79
38	8,39	8,35
39	8,27	8,38
40	7,31	7,32
41	7,31	7,33
42	5,85	5,9
43	8,34	8,45
44	8,39	8,3945
45	6,85	6,92
46	6,29	6,32
47	6,79	6,83
48	6,19	6,22
49	5,68	5,66
50	7,91	7,88
51	6,61	6,59
52	6,68	6,66
53	5,28	< 5
54	6,68	6,65
55	6,89	6,99
56	7,02	7,1
57	7,79	7,8
58	6,7	6,68
59	6,44	6,417
60	6,89	6,92
61	6,94	6,98
62	8,39	8,39
63	6,94	6,9
64	7,36	7,37
65	8,32	8,3
66	6,92	7,0
67	5,26	5,42
68	7,06	7,04
69	5,13	< 5
70	5,17	5,31

ES 2 607 083 T3

Co. Nº	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abeta 42 pIC <sub>50</sub>	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abetatotal pIC <sub>50</sub>
71	<5	<5
72	6,2	6,19
73	8,31	8,37
74	6,71	6,69
75	5,46	5,46
76	7,96	7,95
77	7,92	7,93
78	7,93	8,07
79	7,59	7,59
80	7,22	7,27
81	5,91	5,92
82	6,6	6,61
83	6,29	6,29
84	5,41	5,35
85	6,06	6,07
86	8,16	8,21
87	6,46	6,47
88	5,66	5,65
89	6,51	6,67
90	7,76	7,76
91	7,82	7,86
92	5,47	5,51
93	6,98	6,97
94	5,43	5,34
95	6,48	6,5
96	6,46	6,43
97	6,86	6,87
98	6,19	6,14
99	5,87	5,73
100	6,46	6,47
101	7,71	7,7
102	< 5	< 5
103	6,38	6,35
104	5,8	5,82

ES 2 607 083 T3

Co. Nº	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abeta 42 pIC <sub>50</sub>	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abetatotal pIC <sub>50</sub>
105	6,7	6,65
106	6,2	6,23
107	7,81	7,9
108	6,92	6,92
109	6,15	6,08
110	7,64	7,65
111	6,36	6,31
112	5,68	5,71
113	7,53	7,52
114	5,82	5,5
115	6,75	6,68
116	5,18	5,06
117	6,59	6,55
118	7,23	7,18
119	5,62	5,67
120	6,02	6,05
121	6,43	6,48
122	5,19	5,04
123	7,97	7,98
124	8,21	8,2
125	6,44	6,42
126	8,06	8,09
127	< 5	< 5
128	6,0	6,02
129	5,28	5,34
130	6,47	6,48
131	7,54	7,52
132	6,35	6,38
133	8,18	8,21
134	8,39	8,42
135	5,04	5,06
136	5,26	5,27
137	< 4,82	< 4,82
138	6,36	6,31

ES 2 607 083 T3

Co. Nº	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abeta 42 pIC <sub>50</sub>	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abetatotal pIC <sub>50</sub>
139	< 5	< 5
140	< 5	< 5
141	< 5	< 5
142	< 5	< 5
143	8,35	8,36
144	7,27	7,38
145	5,45	5,55
146	7,07	7,03
147	7,59	7,6
148	< 5	< 5
149	5,06	5,05
150	6,7	6,7
151	7,8	7,83
152	5,5	5,5
153	7,94	7,88
154	<5	<5
155	<5	<5
156	7,02	7,1
157	<5	<5
158	<5	<5
159	6,15	6,08
161	<5	<5
162	6,1	6,14
163	8,01	8,05
164	<5	<5
165	8,14	8,13
166	7,9	7,91
167	8,12	8,12
168	7,1	7,13
169	8,16	8,17
170	8	8
171	6,87	6,89
172	6,74	6,81
173	8,11	8,07

## ES 2 607 083 T3

Co. N°	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abeta 42 pIC <sub>50</sub>	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abetatotal pIC <sub>50</sub>
174	<5	<5
175	5,18	5,24
176	6,34	6,38
177	7,83	7,84
178	5,33	5,35
179	<5	<5
180	7,47	7,55
181	7,87	7,87
182	6,68	6,69
183	7,84	7,86
184	6,44	6,44
185	6,7	6,71
186	6,75	6,78
187	5,92	5,95
188	6,91	6,93
189	<5	<5
190	5,2	5,25
191	5,04	5,46
192	<5	<5
193	7,19	7,23
194	6,08	6,13
195	8,01	8,02
196	6,92	6,95
197	6,77	6,78
198	6,7	6,69
199	7,78	7,77
202	6,27	6,27
203	7,43	7,43
204	7,05	7,06
205	5,55	5,47
206	<5	<5
207	6,33	6,24
208	7,96	8
209	7,81	7,86



## ES 2 607 083 T3

Co. Nº	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abeta 42 pIC <sub>50</sub>	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abetatotal pIC <sub>50</sub>
210	<5	<5
211	5,66	5,76
212	<5	<5
213	5,39	5,43
214	6,1	6,15
215	6,51	6,52
216	6,22	6,2
217	6,28	6,31
218	6,07	6,08
219	6,51	6,55
220	6,45	6,46
221	6,24	6,31
222	<5	<5
223	<5	<5
224	<5	<5
225	8,2	8,18
226	7,41	7,47
227	8,09	8,1
228	7,31	7,35
229	7,85	7,84
230	7,86	7,87
231	7,91	7,93
232	8,02	8
233	7,92	7,89
234	7,94	7,99
235	7,84	7,85
238	6,65	6,66
239	6,65	6,65
240	7,98	7,99
241	6,9	6,92
242	7,91	7,91
243	6,62	6,58
244	7,04	7,11
245	8,18	8,23

ES 2 607 083 T3

Co. Nº	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abeta 42 pIC <sub>50</sub>	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abetatotal pIC <sub>50</sub>
246	6,92	6,99
247	7,79	7,84
248	6,64	6,68
249	7,05	7,09
250	7,36	7,4
251	7,38	7,42
252	n.t.	n.t.
253	7,31	7,3
254	6,46	6,5
255	6,4	6,46
256	7,54	7,58
257	5,99	6,01
258	n.t.	n.t.
259	6,87	6,9
260	8,18	8,19
261	n.t.	n.t.
262	7,16	7,13
263	n.t.	n.t.
264	6,46	6,5
265	7,16	7,16
266	<5	~ 5
267	5,15	<5
268	7	7,09
269	7,23	7,24
270	7,33	7,32
271	<5	<5
272	7,44	7,45
273	5,09	5,19
274	6,92	6,92
275	7,23	7,25
276	7,38	7,38
277	6,97	6,95
278	5,49	5,5

ES 2 607 083 T3

Co. Nº	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abeta 42 pIC <sub>50</sub>	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abetatotal pIC <sub>50</sub>
279	n.t.	n.t.
280	7,23	7,24
281	7,3	7,34
282	6,56	6,65
283	7,52	7,61
284	7,75	7,76
285	7,83	7,8
286	6,8	6,81
287	7,49	7,56
288	8,11	8,13
289	8	7,98
290	7,73	7,75
291	8,25	8,31
292	5,98	6,17
293	5,73	5,81
294	5,18	5,31
295	5,09	5,19
296	<5	<5
297	7,72	7,76
298	7,21	7,23
299	7,62	7,67
300	5,91	5,93
301	7,14	7,17
302	<5	<5
303	5,73	5,76
304	6,44	6,47
305	7,6	7,6
306	8,16	8,13
307	6,97	7,03
308	8,2	8,21
309	7,13	7,14
310	6,11	6,21
311	5,84	5,95
312	5,49	5,55

ES 2 607 083 T3

Co. Nº	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abeta 42 pIC <sub>50</sub>	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abetatotal pIC <sub>50</sub>
313	7,75	7,87
314	7,08	7,24
315	6,77	6,84
316	6,14	6,2
317	6,26	6,33
318	6,07	6,14
319	7,13	7,16
320	n.t.	n.t.
321	n.t.	n.t.
322	n.t.	n.t.
323	n.t.	n.t.
324	n.t.	n.t.
325	n.t.	n.t.
326	n.t.	n.t.
327	n.t.	n.t.
328	n.t.	n.t.
329	n.t.	n.t.
330	n.t.	n.t.
331	n.t.	n.t.
332	n.t.	n.t.
333	n.t.	n.t.
334	n.t.	n.t.
335	n.t.	n.t.
336	n.t.	n.t.
337	n.t.	n.t.
338	n.t.	n.t.
339	n.t.	n.t.
340	n.t.	n.t.
341	n.t.	n.t.
342	n.t.	n.t.
343	n.t.	n.t.
344	n.t.	n.t.
345	n.t.	n.t.
346	n.t.	n.t.

ES 2 607 083 T3

Co. Nº	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abeta 42 pIC <sub>50</sub>	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abetatotal pIC <sub>50</sub>
347	n.t.	n.t.
348	n.t.	n.t.
349	n.t.	n.t.
350	n.t.	n.t.
351	6,26	6,33
352	n.t.	n.t.
353	n.t.	n.t.
354	n.t.	n.t.
355	n.t.	n.t.
356	n.t.	n.t.
357	n.t.	n.t.
358	n.t.	n.t.
359	n.t.	n.t.
360	n.t.	n.t.
361	n.t.	n.t.
362	n.t.	n.t.
363	n.t.	n.t.
364	n.t.	n.t.
365	n.t.	n.t.
366	n.t.	n.t.
367	n.t.	n.t.
368	n.t.	n.t.
369	n.t.	n.t.
370	n.t.	n.t.
371	n.t.	n.t.
372	n.t.	n.t.
373	n.t.	n.t.
374	n.t.	n.t.
375	n.t.	n.t.
376	n.t.	n.t.
377	n.t.	n.t.
378	n.t.	n.t.
379	n.t.	n.t.
380	n.t.	n.t.

ES 2 607 083 T3

Co. N°	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abeta 42 pIC <sub>50</sub>	Ensayo celular $\alpha$ Lisa en células SKNBE2 Abetatotal pIC <sub>50</sub>
381	n.t.	n.t.
382	n.t.	n.t.
383	n.t.	n.t.
384	n.t.	n.t.
385	n.t.	n.t.
386	n.t.	n.t.
387	n.t.	n.t.
388	n.t.	n.t.
389	n.t.	n.t.
390	n.t.	n.t.
391	n.t.	n.t.
392	n.t.	n.t.
393	n.t.	n.t.
394	n.t.	n.t.
395	n.t.	n.t.
396	n.t.	n.t.
397	n.t.	n.t.
398	n.t.	n.t.
399	n.t.	n.t.
400	n.t.	n.t.
401	n.t.	n.t.
402	n.t.	n.t.
403	n.t.	n.t.
404	n.t.	n.t.
405	n.t.	n.t.
406	n.t.	n.t.
407	n.t.	n.t.
n.t. significa no ensayado		

Demostración de eficacia *in vivo*

5 Los agentes que reducen el péptido A $\beta$  de la invención se pueden usar para tratar la EA en mamíferos tales como seres humanos, o en forma alternativa demostrando eficacia en modelos animales tales como, pero sin limitarse a, ratones, ratas o conejillos de Indias. El mamífero puede no ser diagnosticado con EA, o puede no tener una predisposición genética para la EA, pero puede ser transgénico, de modo tal que sobreproduce y finalmente deposita A $\beta$  de un modo similar a lo que se observa en los seres humanos que padecen EA.

Los agentes que disminuyen el péptido A $\beta$  se pueden administrar en cualquier forma estándar usando cualquier método estándar. Por ejemplo, pero sin limitarse a, los agentes que disminuyen el péptido A $\beta$  se pueden encontrar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas, que se toman por vía oral o mediante inyección. Los agentes que disminuyen el péptido A $\beta$  se pueden administrar a cualquier dosis que sea suficiente para reducir sustancialmente los niveles de los péptidos A $\beta$  en la sangre, plasma sanguíneo, suero, líquido cefalorraquídeo (CSF) o cerebro.

Para determinar si la administración aguda de un agente que reduce el péptido A $\beta$ 42 reduciría los niveles del péptido A $\beta$  in vivo, se usaron roedores no transgénicos, por ejemplo, ratas o ratones. Los animales tratados con el agente que reduce el péptido A $\beta$  se examinaron y se compararon con aquellos no tratados o tratados con vehículo, y los niveles de A $\beta$ 42 soluble y A $\beta$  total en el cerebro se cuantificaron mediante técnicas estándar, por ejemplo, usando ELISA. Los períodos de tratamiento varían desde horas (h) hasta días, y se ajustaron en base a los resultados de la reducción de A $\beta$ 42 una vez que se pueda establecer el curso de tiempo de inicio del efecto.

Se muestra un protocolo típico para medir la reducción de A $\beta$ 42 in vivo, pero es sólo una de muchas variaciones que se podrían usar para optimizar los niveles de A $\beta$  detectable. Por ejemplo, los compuestos que reducen el péptido A $\beta$  se formularon en 20% de hidroxipropil  $\beta$  ciclodextrina. Los agentes que reducen el péptido A $\beta$  se administraron como una dosis oral sola (p.o.) o una dosis subcutánea sola (s.c.) en animales que ayunaron toda la noche. Después de un cierto tiempo, por lo general 2 o 4 h (tal como se indica en la Tabla 19), los animales se sacrificaron y se analizaron los niveles de A $\beta$ 42.

La sangre se recogió mediante decapitación y exsanguinaciones en tubos de recolección tratados con EDTA. La sangre se centrifugó a 1900 g durante 10 minutos (min.) a 4°C, y el plasma se recuperó y se congeló instantáneamente para análisis posterior. El cerebro se retiró del cráneo y el romboencéfalo. El cerebelo se retiró, y los hemisferios izquierdo y derecho se separaron. El hemisferio izquierdo se almacenó a -18°C para el análisis cuantitativo de los niveles del compuesto de ensayo. El hemisferio derecho se enjuagó con amortiguador de disolución salina amortiguada con fosfato (PBS), e inmediatamente se congeló sobre hielo seco y se almacenó a -80°C hasta la homogeneización para los ensayos bioquímicos.

Los cerebros de ratones de animales no transgénicos se resuspendieron en 8 volúmenes de 0,4% de DEA (dietilamina)/50 mM de NaCl que contienen inhibidores de proteasas (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo para 0,158 g de cerebro, añádanse 1,264 ml de 0,4% de DEA. Todas las muestras se homogenizaron en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) usando una matriz de lisis D (MPBio #6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Los homogeneizados se centrifugaron a 221,300 x g durante 50 min. Los sobrenadantes de alta velocidad resultantes se transfirieron entonces a tubos eppendorf recientes. Nueve partes del sobrenadante se neutralizaron con 1 parte de 0,5 M de Tris-HCl pH 6,8, y se usaron para cuantificar A $\beta$ total y A $\beta$ 42.

Para cuantificar la cantidad de A $\beta$ total y A $\beta$ 42 en la fracción soluble de los homogeneizados de cerebro, se usaron ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzima. En resumen, los estándares (una dilución de A $\beta$ 1-40 y A $\beta$ 1-42 sintéticos, Bachem) se prepararon en un tubo Eppendorf de 1,5 ml en ultracultivo, con concentraciones finales que oscilan de 10000 a 0,3 pg/ml. Las muestras y los estándares se co-incubaron con anticuerpo N-terminal marcado con HRPO para la detección de A $\beta$ 42, y con el anticuerpo 4G8 de dominio medio biotinilado para la detección de A $\beta$ total. Entonces se añadieron 50  $\mu$ l de mezclas de conjugado/muestra o conjugado/estándares a la placa recubierta de anticuerpo (los anticuerpos de captura reconocen selectivamente el extremo C-terminal de A $\beta$ 42, anticuerpo JRF/cA $\beta$ 42/26, para la detección de A $\beta$ 42 y el extremo N-terminal de A $\beta$ , anticuerpo JRF/rA $\beta$ /2, para la detección de A $\beta$ total). La placa se dejó incubar toda la noche a 4°C a fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Después de esta incubación y etapas de lavado posteriores, se concluyó la ELISA para la cuantificación de A $\beta$ 42 mediante la adición del sustrato de peroxidasa fluorogénico Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL). Se hizo una lectura después de 10 a 15 min. (excitación 320 nm/emisión 420 nm).

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

En este modelo, podría ser ventajosa una reducción de A $\beta$ 42 de al menos 20% en comparación con los animales no tratados.

Los siguientes compuestos ejemplificados se evaluaron esencialmente tal como se describió anteriormente, y exhibieron la siguiente actividad:

Tabla 20

Co. N°	A $\beta$ 42 (%Ctrl)_Media	A $\beta$ total (%Ctrl)_Media	Dosis	Vía de administración	Tiempo después de la administración
--------	----------------------------	-------------------------------	-------	-----------------------	-------------------------------------

ES 2 607 083 T3

Co. N°	A $\beta$ 42 (%Ctrl)_Media	A $\beta$ total (%Ctrl)_Media	Dosis	Vía de administración	Tiempo después de la administración
1	102	97	30 mpk	s.c.	4h
8	92	98	30 mpk	s.c.	4h
9	87	101	30 mpk	s.c.	4h
12	95	98	30 mpk	s.c.	4h
14	107	116	30 mpk	s.c.	4h
44	56	67	30 mpk	s.c.	4h
50	133	95	5 mpk	s.c.	4h
52	68	114	30 mpk	s.c.	2h
55	88	87	30 mpk	s.c.	4h
59	114	95	30 mpk	s.c.	2h
65	79	91	30 mpk	s.c.	4h
82	57	44	30 mpk	s.c.	2h
86	60	55	30 mpk	s.c.	4h
96	116	104	30 mpk	s.c.	4h
117	95	86	30 mpk	s.c.	2h
123	38	38	10 mpk	p.o.	4h
123	24	21	10 mpk	s.c.	4h
124	23	25	30 mpk	p.o.	4h
126	26	31	30 mpk	p.o.	4h
126	27	32	30 mpk	s.c.	4h
134	27	35	30 mpk	p.o.	4h
166	50	43	30 mpk	p.o.	4h
167	95	78	30 mpk	p.o.	2h
169	38	39	30 mpk	p.o.	4h
199	64	45	30 mpk	s.c.	2h
204	113	103	30 mpk	s.c.	4h
209	6	14	10 mpk	p.o.	4h
216	45	39	30 mpk	p.o.	4h
217	80	73	30 mpk	p.o.	2h
218	99	90	30 mpk	s.c.	2h
219	95	86	30 mpk	s.c.	2h
227	77	66	30 mpk	p.o.	2h
228	99	79	30 mpk	p.o.	2h

s.c. significa subcutáneo; p.o. significa oral



Farmacología de dosis individual en el perro Beagle

5 El compuesto 86 se estudió para evaluar el efecto sobre el perfil de beta-amiloide en el líquido cefalorraquídeo (CSF) de perros después de una dosis individual, en combinación con el seguimiento farmacocinético (PK) y la evaluación de seguridad limitada. 6 perros Beagle (3 machos, 3 hembras) se medicaron con el vehículo (4 ml/kg de una suspensión acuosa de 20% de ciclodextrina y Tween), y 6 perros Beagle (3 machos, 3 hembras) se medicaron con el compuesto 86 (20 mg/kg en 2 ml/kg de una disolución acuosa de ciclodextrina al 20%) en un estómago vacío. CSF se tomó en animales conscientes directamente del ventrículo lateral mediante una cánula que fue atornillada en el cráneo y cubierta con el tejido subcutáneo y la piel, antes y a 4, 8 y 24 horas después de la dosificación. 8 horas después de la dosificación, los animales lograron el acceso a su comida habitual durante 30 minutos. La sangre se tomó para el seguimiento de PK (0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas), y en el momento del muestreo del CSF se tomaron muestras para el análisis del suero. Una muestra adicional para el análisis del suero se tomó 10 días después de la dosificación. Las muestras de CSF se usaron para la medición de Abeta 1-37, Abeta 1-38, Abeta 1-40 y Abeta 1-42.

15 La disminución en Abeta 1-38, Abeta 1-40 y Abeta 1-42 a 24 horas después de la dosificación, comparada con el propio valor inicial, fue casi máxima (>90%), mientras que la disminución en Abeta 1-37 fue algo menor, aunque todavía muy pronunciada (72% en 24 h). El efecto sobre Abeta El compuesto 86 redujo Abeta 1-37, Abeta 1-38, Abeta 1-40 y Abeta 1-42 en CSF. está en línea con un aclaramiento lento del compuesto 86 que da como resultado altos niveles en plasma (1439 ng/ml) hasta al menos 24 h después de la dosificación. Los niveles de CSF a 24 h fueron 45 ng/ml. No se observó ningún cambio agudo o retrasado en los parámetros del suero (enzimas hepáticas, bilirrubina, ...), como tampoco ninguna anomalía clínica explícita en el comportamiento.

Breve descripción del ensayo para la medición del transporte transepitelial de los compuestos de ensayo a través de las monocapas LLC-MDR1

25 El objetivo de este ensayo fue evaluar tanto la permeabilidad pasiva *in vitro* de los compuestos de ensayo como su capacidad para ser transportados los sustratos de P-gp usando las células LLC-PK1 establemente transducidas con MDR1 en un sistema de trans-pocillos. El control positivo para el transporte fue <sup>3</sup>H-digoxina (30 nM), y el inhibidor de control positivo fue GF120918 (5 μM). El compuesto marcador para la baja permeabilidad fue <sup>14</sup>C-manitol (1 μM). La concentración del compuesto de ensayo fue 1 μM.

30 Las tasas de permeación apical a basolateral (A a B) en presencia y ausencia del inhibidor de P-gp GF120918, y basolateral a apical (B a A) (Permeabilidad Aparente) de los compuestos de ensayo (Papp x 10<sup>-6</sup> cm/s) se midieron después de un período de incubación de 120 minutos. La integridad de la monocapa celular se evaluó en cada pocillo de incubación a través de la inclusión del compuesto marcador fluorescente de baja permeabilidad, fluoresceína.

35 En detalle, las células LLC-MDR1 se sembraron en insertos de cultivo celular de 24 pocillos (Millicell®-PCF, 0,4 μm, 13 mm de diámetro, 0,7 cm<sup>2</sup>) a 400.000 células/cm<sup>2</sup>. El medio de cultivo celular consistió en Medio 199 suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 10% y 100 U/ml de penicilina/estreptomicina, y se reemplazó al día siguiente de la siembra y el día antes del experimento. El experimento de transporte se llevó a cabo 5 días después de la siembra. En el día del experimento, las disoluciones de los compuestos de ensayo se aplicaron al lado apical o basolateral de las monocapas para evaluar el transporte en las direcciones A a B y B a A, respectivamente. El medio usado en el ensayo fue (OPTI-MEM (1x) (GIBCO) con 1% p/v de seroalbúmina bovina. Los insertos se incubaron a 37°C en una incubadora humedecida que contenía 5% de CO<sub>2</sub>. Las muestras de los compartimientos del aceptor y del dador se recogieron después de un tiempo de incubación de 120 minutos, para evaluar la permeabilidad y para permitir la valoración de la recuperación del compuesto de ensayo durante el experimento, respectivamente. Los experimentos de transporte se realizaron por triplicado. Las concentraciones absolutas del compuesto de ensayo se midieron usando LC-MS/MS, y se cuantificaron mediante una curva de calibración.

45 Tabla 21

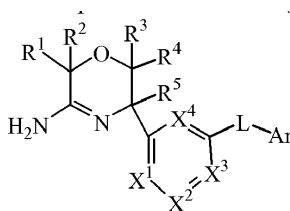
Co. Nº	Posición 6	A a B	A a B (+GF)	B a A	BA/AB
44	H	5,3	24,6	38,8	7,3
134	F	8,9	15,4	17,7	2,0
12	H				25,4
113	F, CF3	9,0	11,0	9,8	1,1
86	F	13,2	18,3	20,9	1,6

ES 2 607 083 T3

Co. N°	Posición 6	A a B	A a B (+GF)	B a A	BA/AB
39	H	3,7	15,4	34,2	9,3
123	F	17,6	20,0	19,7	1,1
166	CF3	13,7	16,0	13,6	1,0
216	F	12,0	12,9	12,0	1,0
4	H				25,9
43	H	1,4	10,3	26,6	18,5
93	F	7,4	23,5	34,3	4,6
100	F	7,6	23,4	27,4	3,6
169	CF3	10,5	16,7	19,0	1,8
118	F, CF3	12,0	16,5	15,0	1,3
54	H	2,0	10,3	34,5	14,1
106	CF3	18,2	20,8	19,8	1,1
55	H	9,5	23,6	34,4	3,6
82	F	10,5	19,1	23,9	2,3

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, en la que

- 5  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, ciano, alquilo de  $C_{1-3}$ , mono- y polihalo-alquilo de  $C_{1-3}$ , y cicloalquilo de  $C_{3-6}$ ;
- $R^4$  es fluoro o trifluorometilo; o
- $R^1$  y  $R^2$ , o  $R^3$  y  $R^4$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de cicloalcano  $C_{3-6}$ -dílo;
- 10  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de  $C_{1-3}$ , ciclopropilo, mono- y polihalo-alquilo de  $C_{1-3}$ , homoarilo y heteroarilo;
- $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  son independientemente  $C(R^6)$  o N, con la condición de que no más de dos de los mismos representen N; cada  $R^6$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo de  $C_{1-3}$ , mono- y polihalo-alquilo de  $C_{1-3}$ , ciano, alquil  $C_{1-3}$ -oxi, mono- y polihalo-alquil  $C_{1-3}$ -oxi;
- 15 L es un enlace o  $-N(R^7)CO-$ , en el que  $R^7$  es hidrógeno o alquilo de  $C_{1-3}$ ;
- Ar es homoarilo o heteroarilo;
- homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo de  $C_{1-3}$ , alquil  $C_{1-3}$ -oxi, mono- y polihalo-alquilo de  $C_{1-3}$ , mono- y polihalo-alquil  $C_{1-3}$ -oxi;
- 20 heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo de  $C_{1-3}$ , alquil  $C_{1-3}$ -oxi, mono- y polihalo-alquilo de  $C_{1-3}$ , mono- y polihalo-alquil  $C_{1-3}$ -oxi, y alquil  $C_{1-3}$ -oxi-alquil  $C_{1-3}$ -oxi; o
- una sal de adición o un solvato del mismo.
- 25 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es fluoro, y L es  $-N(R^7)CO-$  en el que  $R^7$  es hidrógeno.
3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es fluoro, L es  $-N(R^7)CO-$  en el que  $R^7$  es hidrógeno, y  $R^5$  es metilo, etilo o ciclopropilo.
- 30 4. El compuesto según la reivindicación 2, en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es fluoro, L es  $-N(R^7)CO-$  en el que  $R^7$  es hidrógeno, y  $R^5$  es metilo, etilo o ciclopropilo,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  son CH, y  $X^1$  es CH, CF o N.
5. El compuesto según la reivindicación 2, en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es fluoro, L es  $-N(R^7)CO-$  en el que  $R^7$  es hidrógeno, y  $R^5$  es metilo, etilo o ciclopropilo, y Ar es piridilo, o pirazilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, metoxi, trifluoroetoxi y difluorometilo.
- 35 6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es trifluorometilo, y L es  $-N(R^7)CO-$  en el que  $R^7$  es hidrógeno.
7. El compuesto según la reivindicación 6, en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es trifluorometilo, L es  $-N(R^7)CO-$  en el que  $R^7$  es hidrógeno, y  $R^5$  es metilo, etilo o ciclopropilo.
8. El compuesto según la reivindicación 6, en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es trifluorometilo, L es  $-N(R^7)CO-$  en el que  $R^7$  es hidrógeno,  $R^5$  es metilo, etilo o ciclopropilo,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  son CH, y  $X^1$  es CH, CF o N.
- 40 9. El compuesto según la reivindicación 6, en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno,  $R^4$  es trifluorometilo, L es  $-N(R^7)CO-$  en el que  $R^7$  es hidrógeno,  $R^5$  es metilo, etilo o ciclopropilo, y Ar es piridilo, o pirazilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, metoxi, trifluoroetoxi y difluorometilo.

10. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno,  $R^3$  es fluoro,  $R^4$  es trifluorometilo, y L es  $-N(R^7)CO-$  en el que  $R^7$  es hidrógeno.
11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 12. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 11, caracterizado por que un vehículo farmacéuticamente aceptable se mezcla de modo íntimo con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 10 13. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento, prevención o profilaxis de la enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con accidente cerebrovascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson o demencia asociada con beta-amiloide.
14. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es
- (5R,6S)-N-[3-[5-amino-2-fluoro-3,6-dihidro-3-metil-2-(trifluorometil)-2H-1,4-oxazin-3-il]-4-fluorofenil]-5-ciano-2-piridincarboxamida;
  - 15 • (5R,6R)-N-[3-(5-amino-3-ciclopropil-2-fluoro-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-5-metoxi-2-pirazincarboxamida;
  - (SR,6R)-N-[3-[5-amino-3,6-dihidro-3-metil-2-(trifluorometil)-2H-1,4-oxazin-3-il]-4-fluorofenil]-3,5-dicloro-2-piridincarboxamida;
  - 20 • (5R,6R)-N-[3-(5-amino-2-fluoro-3,6-dihidro-3-metil-2H-1,4-oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-5-ciano-2-piridincarboxamida;
  - (5R,6R)-N-[3-(5-amino-2-fluoro-3,6-dihidro-3-metil-2H-1,4-oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-5-metoxi-2-pirazincarboxamida;
  - (5R,6R)-N-[3-(5-amino-2-fluoro-3,6-dihidro-3-metil-2H-1,4-oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-3,5-dicloro-2-piridincarboxamida;
  - 25 • (5R,6R)-N-[3-[5-amino-3,6-dihidro-3-metil-2-(trifluorometil)-2H-1,4-oxazin-3-il]-4-fluorofenil]-5-metoxi-2-pirazincarboxamida; o
  - (5R,6R)-N-[3-[5-amino-3,6-dihidro-3-metil-2-(trifluorometil)-2H-1,4-oxazin-3-il]-4-fluorofenil]-5-ciano-2-piridincarboxamida.
15. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es (5R,6R)-N-[3-(5-amino-2-fluoro-3,6-dihidro-3-metil-2H-1,4-oxazin-3-il)-4-fluorofenil]-5-ciano-2-piridincarboxamida.
- 30 16. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es (5R,6R)-N-[3-[5-amino-3,6-dihidro-3-metil-2-(trifluorometil)-2H-1,4-oxazin-3-il]-4-fluorofenil]-5-metoxi-2-pirazincarboxamida.
17. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es (5R,6R)-N-[3-[5-amino-3,6-dihidro-3-metil-2-(trifluorometil)-2H-1,4-oxazin-3-il]-4-fluorofenil]-5-ciano-2-piridincarboxamida.

35