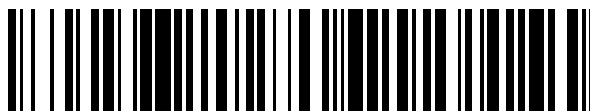


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 596**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2009 PCT/EP2009/052599**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2009 WO09109620**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2009 E 09717493 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2268640**

54 Título: **Procedimiento para preparar indolopiridinas enantioméricamente puras**

30 Prioridad:

05.03.2008 EP 08004055

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

28.04.2017

73 Titular/es:

**4SC AG (100.0%)
Am Klopferspitz 19a
82152 Martinsried, DE**

72 Inventor/es:

**MÜLLER, BERND y
SCHLEMPER, HELMUT**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 610 596 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

Procedimiento para preparar indolopiridinas enantioméricamente puras.

5 Campo de aplicación de la invención

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de indolopiridinas farmacológicamente interesantes que contienen tetrahidro- β -carbolina-hidantoínas tetracíclicas enlazadas a una cadena lateral básica, y las sales correspondientes, que se pueden usar como inhibidor de Eg5, con un rendimiento químico global y una pureza enantiomérica muy elevados.

Antecedentes técnicos conocidos

La solicitud de patente internacional WO 2007/096393 A1 (Solicitante: Nycomed) describe la preparación de tetrahidro- β -carbolina-hidantoínas racémicas enlazadas a una cadena lateral básica mediante anulación de hidantoínas de β -carbolina de Pictet-Spengler con (entre otros) isocianato de haloetilo, con reacción de aminación subsiguiente de la cadena lateral de haloetilo. Los isocianatos de haloetilo (Hal = Br, Cl, I) se aplican como reactivos bifuncionales, para actuar tanto como bloque de construcción en la etapa de heterociclación, conduciendo al resto de hidantoína, como un enlazador a un intervalo amplio de restos diferentes añadidos a la estructura central de tetrahidro-indolopiridina. Este concepto permite establecer de forma eficaz una librería de compuestos con una amplia diversidad.

El documento US 6143757A (Solicitante: ICOS Corp.) describe la preparación de análogos de tetrahidro-1H-imidazo[1',5':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,3(2H)-dionas cis y trans condensadas como una nueva clase de inhibidores de PDE5 muy potentes y selectivos. La heterociclación a la unidad de hidantoína se logra con activación mediante carbonildiimidazol de aminas primarias, incluyendo N,N-dimetiletano-1,2-diamina.

A. Daugan et al., J. Med. Chem., 2003, Vol. 46, 4525-32, también describen el procedimiento del documento US 6143757A para la reacción de β -carbolinas racémicas trans-sustituidas, obteniendo el derivado 2-(dimetilamino)etilico en un 64,5% tras la cristalización.

M.F. Brana et al., Lieb. Ann. Chemie, 1992, 867-869, describen una "síntesis en un solo recipiente de un sistema de tetrahidro- β -carbolina-hidantoína 2-dialquilaminoalquil sustituido", "como un método nuevo y conveniente para la síntesis de compuestos farmacológicamente interesantes que contienen el resto de tetrahidro- β -carbolina-hidantoína enlazado a una cadena básica". Diversos espaciadores alquílicos diamino sustituidos, incluyendo N,N-dimetil-1,2-diamino-etano, se trataron con carbonildiimidazol antes de la etapa de anulación. Los productos de la anulación se obtuvieron con rendimientos moderados (38-50%) como mezclas racémicas.

Sunder-Plassmann et al., Bioorg. Med. Chem. 13 (22), 2005, 6094-6111 describen "la síntesis y evaluación biológica de nuevas tetrahidro- β -carbolinas como inhibidores de la cinesina mitótica Eg5", partiendo de ácidos 1-(3-hidroxifenil)-carbolina-3-carboxílicos y diversos bloques de construcción de isocianato de alquilo.

Ninguno de los procedimientos citados anteriormente parecen ser adecuados para la preparación a gran escala industrial de tetrahidro- β -carbolina-hidantoínas tetracíclicas enantioméricamente puras (estereoméricamente puras) enlazadas a una cadena básica con la eficiencia global requerida.

Como se describe anteriormente, los procedimientos de la técnica anterior para las reacciones de heteroanulación que construyen un anillo de hidantoína con una cadena lateral básica solamente están disponibles para compuestos de β -carbolinas racémicos que pierden la sustitución alquílica en la posición 3 (es decir, con impedimento estérico reducido en el armazón de β -carbolina) y con rendimiento químico insuficiente. El enfoque de dos etapas con acoplamiento de isocianato de haloetilo, seguido de la sustitución del halógeno por la amina, descrito en el documento WO2007/096393, necesita la búsqueda de un procedimiento alternativo debido a la toxicidad crítica de isocianatos de haloetilo, principalmente isocianato de bromo- o cloroetilo, junto con la demanda de trabajo adicional para el procedimiento de dos etapas. Además de eso, existen dificultades a la hora de llevar a cabo las reacciones de anulación con rendimientos suficientes por encima de aprox. 50%, sin olvidar problemas adicionales durante la etapa de aminación, que está impedida por la solubilidad muy baja de la haloetilhidantoína producida, más aspectos de seguridad y ecológicos al llevar a cabo el procedimiento con dimetilamina de bajo punto de ebullición en un reactor a presión.

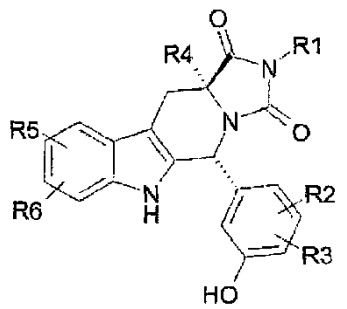
60 Descripción de la invención

Se ha descubierto que las tetrahidro- β -carbolina-hidantoínas tetracíclicas enlazadas a una cadena lateral básica se pueden preparar con rendimiento elevado y con una pureza enantiomérica elevada en el procedimiento descrito como sigue.

65

El procedimiento de la invención comienza con derivados de triptófano enantioméricamente puros (estereoméricamente puros), y evita una etapa de aminación usando aminocompuestos derivatizados con carbonildiimidazol (véase la ventaja del procedimiento de la invención, más abajo).

5 La invención se refiere así, en un primer aspecto, a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I



10 en la que

R1 es alquilo de C2-7 sustituido con -N(R111)R112, en el que

15 R111 es alquilo de C1-4, alqueno de C2-4, alquino de C2-4, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-alquilo de C1-4, hidroxi-alquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4, 1N-(alquil C1-4)-pirazolilo, 1N-(H)-pirazolilo, isoxazolilo, o alquilo de C1-4 completa o parcialmente sustituido con flúor

R112 es hidrógeno, alquilo de C1-4, cicloalquilo de C3-7, o cicloalquil C3-7-alquilo de C1-4,

20 o R111 y R112, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo Het, en el que

Het es piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-oxo-tiomorfolin-4-ilo, S,S-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, pirrolidin-4-ilo, azetidín-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, 4N-(R113)-piperazin-1-ilo, 4N-(R113)-homopiperazin-1-ilo, 2,5-dihidro-pirrol-1-ilo, 1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, triazol-1-ilo, o tetrazol-1-ilo, en el que

25 R113 es hidrógeno, alquilo de C1-4, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, amidino, o alquilo de C1-4 completa o parcialmente sustituido con flúor, en el que dicho Het puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de flúor y alquilo de C1-4,

30 R2 es hidrógeno, alquilo de C1-4, halógeno, trifluorometilo, alcoxi de C1-4 o hidroxilo,

R3 es hidrógeno, alquilo de C1-4, halógeno, trifluorometilo o alcoxi de C1-4,

35 R4 es alquilo de C1-4, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-alquilo de C1-4,

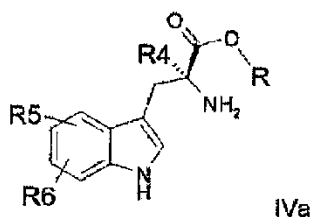
R5 es alquilo de C1-4, halógeno, alcoxi de C1-4, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, fenil-alcoxi de C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi de C2-4, hidroxi-alcoxi de C2-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-alcoxi de C1-4, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor,

40 R6 es hidrógeno, alquilo de C1-4C o halógeno,

y las sales de estos compuestos,

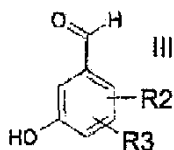
procedimiento el cual comprende las etapas de

45 a) proporcionar un derivado de triptófano enantioméricamente puro (estereoméricamente puro) de fórmula IVa,

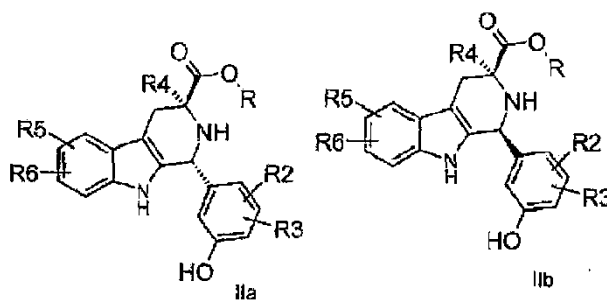


en la que R es metilo o etilo, y R4, R5, R6 son como se definen anteriormente,

- b) la reacción de Pictet Spengler de los compuestos de fórmula IVa con 3-hidroxibenzaldehído de fórmula III,



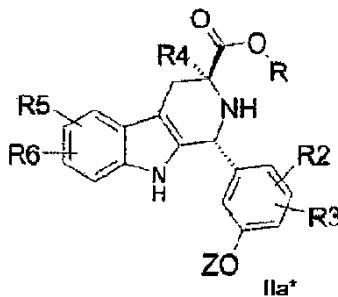
en la que R2, R3 son como se definen anteriormente, para obtener una mezcla de compuestos de fórmulas IIa y IIb,



en las que R, R2, R3, R4, R5, R6 son como se definen anteriormente,

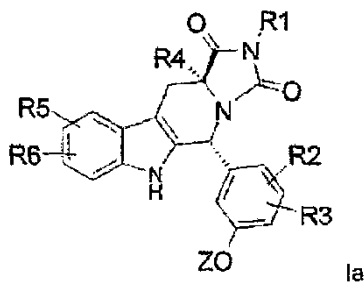
separar los compuestos de fórmulas IIa y IIb para obtener los compuestos de fórmula IIa,

- c) proteger los compuestos de fórmula IIa en el resto 3-hidroxifenílico con un agente sililante, o añadiendo un grupo acetilo, trifluoroacetilo, bencilo o tritilo al grupo hidroxilo para obtener compuestos de fórmula IIa*



en la que R, R2, R3, R4, R5, R6 son como se definen anteriormente, y Z es un grupo protector,

- d) heterociclar los compuestos de fórmula IIa* o los compuestos de fórmula IIa por medio de isocianato R1-N=C=O preparado in situ añadiendo una mezcla de reacción de carbonildiimidazol y una amina R1NH2 en un disolvente, para obtener compuestos de fórmula Ia,



en la que R1-R6 y Z son como se definen anteriormente, o para obtener los compuestos de fórmula I,

- e) desproteger el resto 3-hidroxifenílico de los compuestos de fórmula Ia para obtener los compuestos de fórmula I,

f) opcionalmente convertir los compuestos de fórmula I en sales,

en el que, en la etapa d), el disolvente es una mezcla de acetonitrilo/tolueno, con lo que la mezcla de reacción de carbonildiimidazol y la amina R_1NH_2 se añade a los compuestos de fórmula IIa* o a los compuestos de fórmula IIa en alrededor de 1 a alrededor de 4 horas y la temperatura de reacción se incrementa continuamente desde alrededor de 55 hasta alrededor de 105°C separando mediante destilación el acetonitrilo, o, en la etapa d), el disolvente es tolueno puro, con lo que la mezcla de reacción de carbonildiimidazol y la amina R_1NH_2 se añade a los compuestos de fórmula IIa* o a los compuestos de fórmula IIa en alrededor de 5 a alrededor de 20 horas, preferentemente en alrededor de 8 a alrededor de 12 horas, en condiciones isotermas a la temperatura óptima de activación de alrededor de 100-105°C.

El procedimiento se describe con detalle como se expone a continuación:

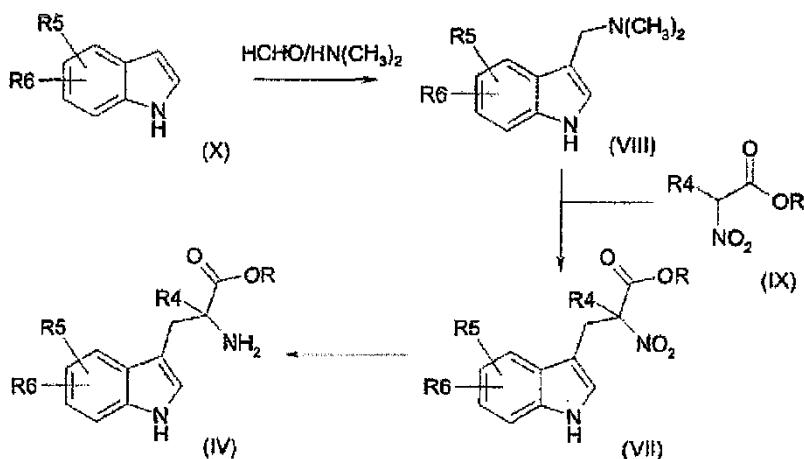
El material de partida compuesto IVa (etapa a)

Los compuestos IVa de partida enantioméricamente puros (estereoméricamente puros) se pueden obtener según procedimientos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, a partir de los racematos correspondientes (compuestos de fórmula IV como se muestran en el esquema 1 de reacción más abajo), por ejemplo, por medio de formación de sal de los compuestos racémicos con ácidos ópticamente activos, preferentemente ácidos carboxílicos (los ejemplos de ácidos ópticamente activos que se pueden mencionar a este respecto son las formas enantioméricas de ácido mandélico, ácido tartárico, ácido O,O'-dibenzoiltartárico, ácido canfórico, ácido quínico, ácido glutámico, ácido piroglutámico, ácido málico, ácido canfosulfónico, ácido 3-bromocanfósulfónico, ácido α -metoxifenilacético, ácido α -metoxi- α -trifluorometilfenilacético y ácido 2-fenilpropiónico), resolución subsiguiente de las sales [por ejemplo mediante cristalización (fraccionada) en un disolvente adecuado], y liberación del compuesto deseado a partir de la sal; mediante resolución cinética de los compuestos racémicos, tal como mediante resolución enzimática de racematos, por ejemplo durante saponificación enzimática de los ésteres de aminoácidos racémicos correspondientes usando, por ejemplo, una lipasa adecuada (tal como, por ejemplo, análogamente al procedimiento descrito por Houg et al. Chirality 1996, 8, 418-422); o mediante síntesis estereoselectiva de aminoácidos, por ejemplo usando un auxiliar quiral apropiado; o mediante separación cromatográfica de compuestos racémicos en columnas de separación quirales. De este modo, los triptófanos enantioméricamente puros se pueden obtener, por ejemplo, como se describe en Tetrahedron Letters 39 (1998), 9589-9592, o análoga o similarmente a él, tal como, por ejemplo, α -metil-triptófanos, α -etil-triptófanos o α -isopropil-triptófanos enantioméricamente puros se pueden obtener como se describe allí partiendo de N-Boc-(3-bromometil)-indol y alanina, ácido 2-aminobutírico o valina enantioméricamente puros, respectivamente.

El éster metílico de 5-metoxi- α -metil-triptófano enantioméricamente puro se puede obtener mediante separación cromatográfica del racemato correspondiente en columnas de separación quirales, tales como, por ejemplo, Daicel CHIRALPAK AD-RH o Daicel CHIRALPAK AD-H; o por medio de formación de sal del racemato correspondiente con ácidos ópticamente activos, tales como, por ejemplo, ácido mandélico, ácido piroglutámico o, particularmente, ácido (S,S)-di-p-anisoi-tartárico, mediante resolución subsiguiente de la sal [por ejemplo mediante cristalización (fraccionada) en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de etilo o acetona] y liberación del compuesto deseado a partir de la sal.

Los compuestos de fórmula IV, en la que R es metilo o etilo, y R4, R5 y R6 tienen los significados proporcionados anteriormente, son accesibles como se muestra en el esquema 1 de reacción, y como se describe en el documento WO 2007/096393.

Esquema 1 de reacción



Partiendo de compuestos de fórmula X, en la que R5 y R6 tienen los significados mencionados anteriormente, los compuestos correspondientes de fórmula VIII se pueden obtener mediante reacción de aminometilación (reacción de Mannich) habitual conocida por se por el experto en la materia.

Los compuestos de fórmula VIII se hacen reaccionar con compuestos de fórmula IX, en la que R es metilo o etilo y R4 tiene los significados dados anteriormente, en una reacción de sustitución nucleófila, para dar compuestos correspondientes de fórmula VII. Dicha reacción de sustitución se puede llevar a cabo como es conocido por el experto en la materia o como se describe en los siguientes ejemplos, o de forma análoga o similar a ellos.

Los compuestos de fórmula VII se someten a una reacción de reducción del grupo nitro para obtener compuestos amínicos correspondientes de fórmula VI. Dicha reacción de reducción se puede llevar a cabo como es habitual por se por el experto en la materia, tal como, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de un catalizador de metal noble tal como paladio sobre carbono activo o, particularmente níquel Raney. Opcionalmente, se puede añadir al disolvente una cantidad catalítica de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico. Como alternativa, la reducción se puede llevar a cabo usando una mezcla productora de hidrógeno, por ejemplo metales tales como cinc, par de cinc-cobre, o hierro con ácidos orgánicos tales como ácido acético o ácidos minerales tales como ácido clorhídrico.

A la hidrogenación de VII se puede conectar con la etapa de resolución óptica descrita más abajo.

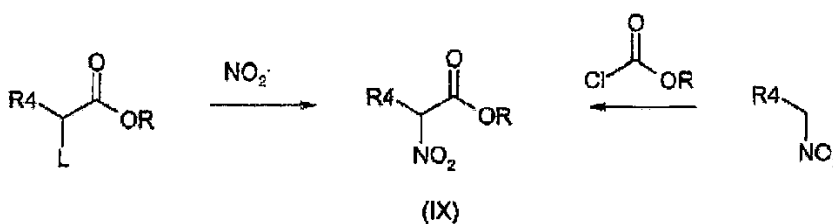
Opcionalmente, los compuestos de éster de fórmula VI se pueden convertir en los ácidos libres correspondientes mediante reacción de saponificación conocida en la técnica. Opcionalmente, los ácidos libres de compuestos de fórmula VI también se pueden reconvertir en los ésteres correspondientes, particularmente ésteres metílicos, mediante reacción de esterificación conocida en la técnica, por ejemplo usando cloruro de tionilo/metanol.

Los compuestos de fórmula IX son conocidos, están comercialmente disponibles (tales como, por ejemplo, 2-nitro-propionato de etilo o 2-nitro-butirato de etilo), o se pueden obtener según procedimientos conocidos.

El 2-nitro-propionato de metilo es conocido, por ejemplo, de H.L. Finkbeiner, G.W. Wagner J. Org. Chem. 1963, 28, 215-217).

Con mayor detalle, los compuestos de fórmula IX, en la que R es metilo o etilo y R4 tiene los significados dados anteriormente, se pueden obtener como se esquematiza en el esquema 2 de reacción.

Esquema 2 de reacción:



Los compuestos de fórmula IX se pueden preparar mediante reacción de compuestos de fórmula R4-CH₂-NO₂, en la que R4 tiene los significados dados anteriormente, por ejemplo ciclopropilo, con un éster de ácido clorofórmico, tal como, por ejemplo, como se describe en Ram et al. Synthesis 1986, 133-135, o de forma análoga o similar al mismo.

Alternativamente, los compuestos de fórmula IX se pueden preparar mediante reacción de compuestos de fórmula R4-C(H)L-CO₂R, en la que L es un grupo saliente adecuado, por ejemplo yodo, y R4 tiene los significados dados anteriormente, por ejemplo isopropilo, con un reactivo de nitrito adecuado, por ejemplo nitrito de sodio o nitrito de plata, tal como se describe, por ejemplo, en J. Am. Chem. Soc. 77, 6654 (1955), o de forma análoga o similar al mismo.

Los compuestos de fórmulas R4-CH₂-NO₂ y R4-C(H)L-CO₂R son conocidos, o se pueden obtener de forma análoga o similar a procedimientos conocidos (por ejemplo, los compuestos de fórmula R4-C(H)L-CO₂R se pueden obtener vía reacción de Finkelstein); tal como, por ejemplo, el nitrometil-ciclopropano se puede obtener como se describe en Helv. Chim. Acta 1982, 65, 137-161, y el éster etílico del ácido 2-yodo-3-metil-butírico se puede obtener a partir de éster etílico del ácido 2-bromo-3-metil-butírico como se describe en Org. Lett. 1999, 1, 1419-1422, o de forma análoga o similar a él.

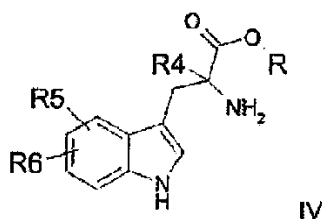
Los compuestos de fórmula X son conocidos, o se pueden obtener según procedimientos conocidos o como se describe en los siguientes ejemplos, o de forma análoga o similar a ellos.

De este modo, por ejemplo, 5-metoxi-1H-indol, 5-cloro-1H-indol, 5-bromo-1H-indol, 5-fluoro-1H-indol y 5-trifluorometil-1H-indol están comercialmente disponibles.

5 Los compuestos de fórmula X, que son compuestos de éter, se obtienen a partir de los compuestos de alcohol correspondientes mediante reacción de eterificación conocida en la técnica. De este modo, por ejemplo, los compuestos de fórmula X, en la que R5 es hidroxilo, se pueden convertir en compuestos de éter correspondientes de una manera como se describe en los siguientes ejemplos, o de forma análoga o similar a ellos.

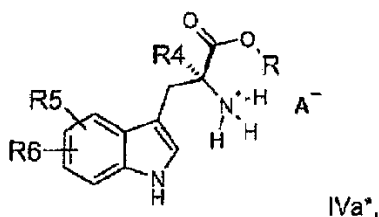
10 De este modo, por ejemplo, los compuestos de fórmula X, en la que R5 es hidroxilo, se pueden convertir en los compuestos correspondientes de fórmula X, en la que R5 es etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropilmetoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, mediante reacción de alquilación usando un reactivo alquilante apropiado.

15 Preferentemente, el derivado de triptófano enantioméricamente puro (estereoméricamente puro) de la fórmula IVa se proporciona mediante resolución óptica de un éster de triptófano racémico de fórmula IV,



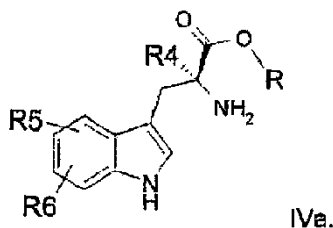
en la que R es metilo o etilo y R4, R5 y R6 son como se definen anteriormente,

20 mediante formación de sal con ácidos ópticamente activos y resolución subsiguiente de la sal mediante cristalización en un sistema de disolvente para obtener sales del derivado de triptófano enantioméricamente puro (estereoméricamente puro) de fórmula IVa*,



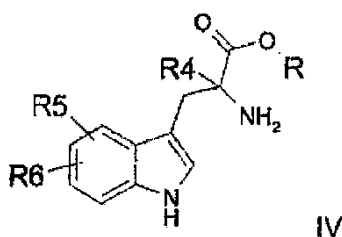
25 en la que R, R4, R5 y R6 son como se definen anteriormente y A es el anión derivado del ácido ópticamente activo, y

30 liberación subsiguiente de compuestos de fórmula IVa,



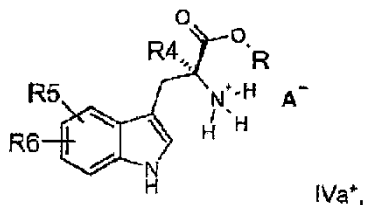
De este modo, un procedimiento particular preferido de la presente invención para la preparación de compuestos de fórmula I comprende las etapas de

35 a) resolver ópticamente un éster de triptófano racémico de fórmula IV,



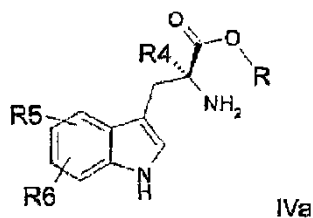
en la que R es metilo o etilo y R4, R5 y R6 son como se definen anteriormente,

5 mediante formación de sal con ácidos ópticamente activos y resolución subsiguiente de la sal mediante cristalización en un sistema de disolvente para obtener sales de derivado de triptófano enantioméricamente puro (estereoméricamente puro) de fórmula IVa*,



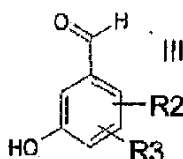
10 en la que R, R4, R5 y R6 son como se definen anteriormente y A es el anión derivado del ácido ópticamente activo, y

liberación subsiguiente de compuestos de fórmula IVa,



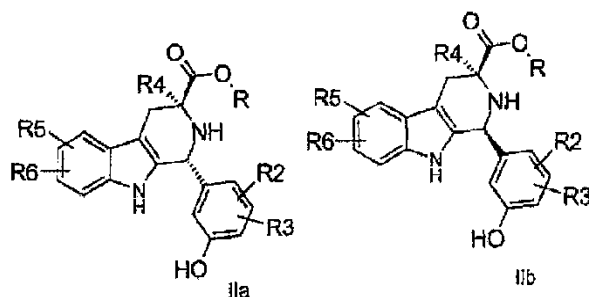
15

b) reacción de Pictet Spengler de los compuestos de fórmula IVa con 3-hidroxibenzaldehído de fórmula III,



20

en la que R2; R3 son como se definen anteriormente, para obtener una mezcla de compuestos de fórmulas IIa y IIb,

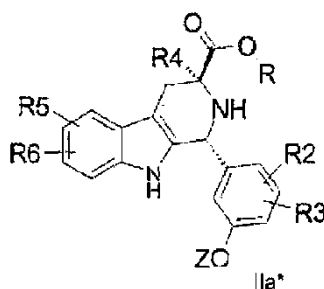


25

en las que R, R2, R3, R4, R5, R6 son como se definen anteriormente,

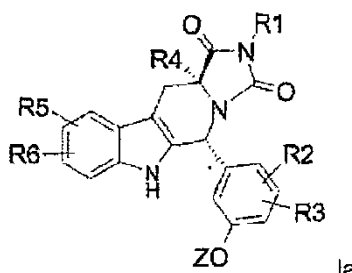
separar los compuestos de fórmulas IIa y IIb para obtener compuestos de fórmula IIa,

30 c) proteger los compuestos de fórmula IIa en el resto 3-hidroxifenílico con un agente sililante, o añadiendo un grupo acetilo, trifluoroacetilo, bencilo o tritilo al grupo hidroxilo para obtener compuestos de fórmula IIa*,



en la que R, R2, R3, R4, R5, R6 son como se definen anteriormente y Z es un grupo protector,

- 5 d) heterociclar los compuestos de fórmula IIa* o los compuestos de fórmula IIa por medio de isocianato R1-N=C=O preparado in situ añadiendo una mezcla de reacción de carbonildiimidazol y una amina R1NH₂ en un disolvente para obtener compuestos de fórmula Ia,



10 en la que R1-R6 y Z son como se definen anteriormente, o para obtener los compuestos de fórmula I,

- e) desproteger el resto 3-hidroxifenílico de compuestos de fórmula Ia para obtener los compuestos de fórmula I,
 15 f) convertir opcionalmente los compuestos de fórmula I en sales,

en el que, en la etapa d), el disolvente es una mezcla de acetonitrilo/tolueno, con lo que la mezcla de reacción de carbonildiimidazol y la amina R1NH₂ se añade a los compuestos de fórmula IIa* o a los compuestos de fórmula IIa en alrededor de 1 a alrededor de 4 horas y la temperatura de reacción se incrementa continuamente desde alrededor de 55 hasta alrededor de 105°C separando mediante destilación el acetonitrilo, o, en la etapa d), el disolvente es tolueno puro, con lo que la mezcla de reacción de carbonildiimidazol y la amina R1NH₂ se añade a los compuestos de fórmula IIa* o a los compuestos de fórmula IIa en alrededor de 5 a alrededor de 20 horas, preferentemente en alrededor de 8 a alrededor de 12 horas, en condiciones isotermas a la temperatura óptima de activación de alrededor de 100-105°C.

20 Como ácidos ópticamente activos, se usan preferentemente ácidos carboxílicos seleccionados de las formas enantioméricas de mandélico, ácido tartárico, ácido O,O'-dibenzoiltartárico, ácido di(p-anisoil)tartárico, ácido canfórico, ácido quínico, ácido glutámico, ácido piroglutámico, ácido málico, ácido canfosulfónico, ácido 3-bromocanfosulfónico, ácido α-metoxifenilacético, ácido α-metoxi-α-trifluorometilfenilacético y ácido 2-fenilpropiónico. Más preferentemente, se usan las formas enantioméricas de ácido tartárico, ácido O,O'-dibenzoiltartárico, o ácido di(p-anisoil)tartárico tal como ácido (2S,3S)-(+)-di(p-anisoil)tartárico, lo más preferible, se usa ácido (2S,3S)-(+)-di(p-anisoil)tartárico (sinónimo: ácido (S,S)-di(p-anisoil)tartárico o D-DATA).

35 Resolución especialmente exitosa de compuestos IV racémicos

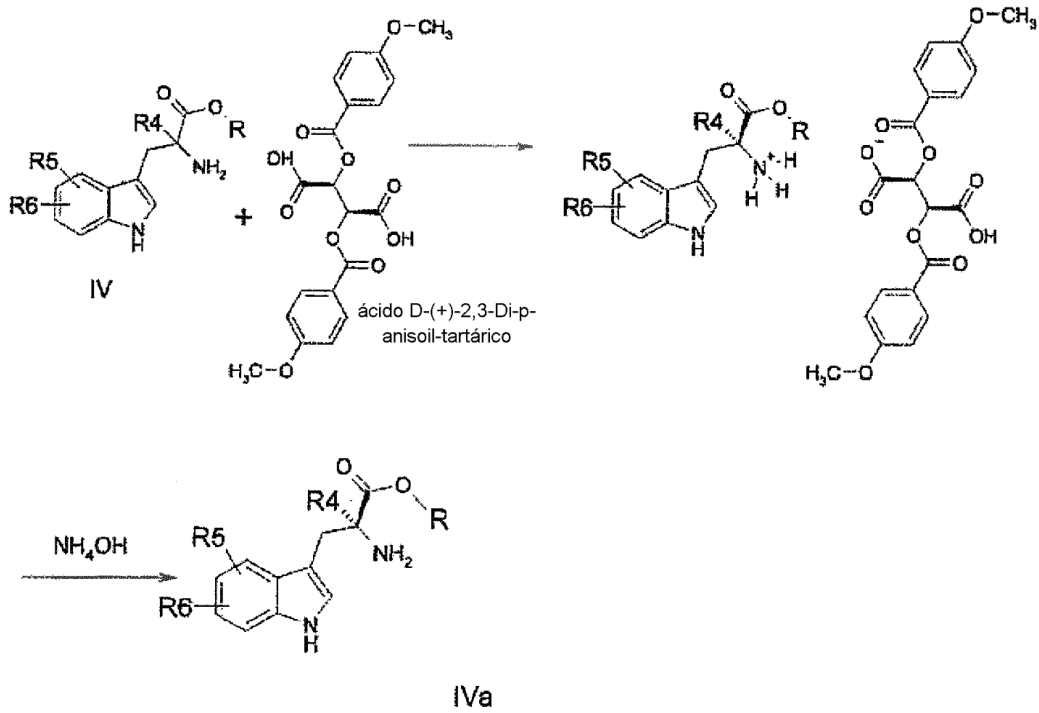
Muy preferentemente, el derivado de triptófano enantioméricamente puro (estereoméricamente puro) de la fórmula IVa se proporciona mediante un método de separación del compuesto enantioméricamente puro de fórmula IVa a partir de una mezcla racémica de compuestos IV, comprendiendo el método: tratar la mezcla racémica de compuestos IV con ácido (2S,3S)-(+)-di(p-anisoil)tartárico, para separar el enantiómero deseado de la mezcla racémica. Usando ácido (2S,3S)-(+)-di(p-anisoil)tartárico, se pudieron obtener con rendimientos muy buenos enantiómeros con una pureza óptica muy buena.

45 Para preparar compuestos IVa, los compuestos IV racémicos se tratan con D-DATA en un disolvente a temperatura ambiente, o se calientan ligeramente en un intervalo de temperatura ambiente hasta 70°C, y la sal diastereomérica resultante se deja cristalizar lentamente a temperatura ambiente. Los disolventes adecuados son alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, ésteres tales como acetato de etilo, acetato de 2-propilo, y mezclas de los mismos; los disolventes preferidos son mezclas tales como etanol/tolueno o etanol/acetato de 2-propilo; se prefiere particularmente una mezcla de etanol/acetato de 2-propilo.

Las sales cristalizadas puras se tratan entonces con una disolución básica, habitualmente a temperatura ambiente, para generar el enantiómero libre deseado. Las disoluciones básicas adecuadas son disoluciones básicas acuosas tales como disoluciones de amoníaco acuosas o disoluciones de NaOH acuosas. Las disoluciones básicas preferidas son disoluciones de amoníaco acuosas.

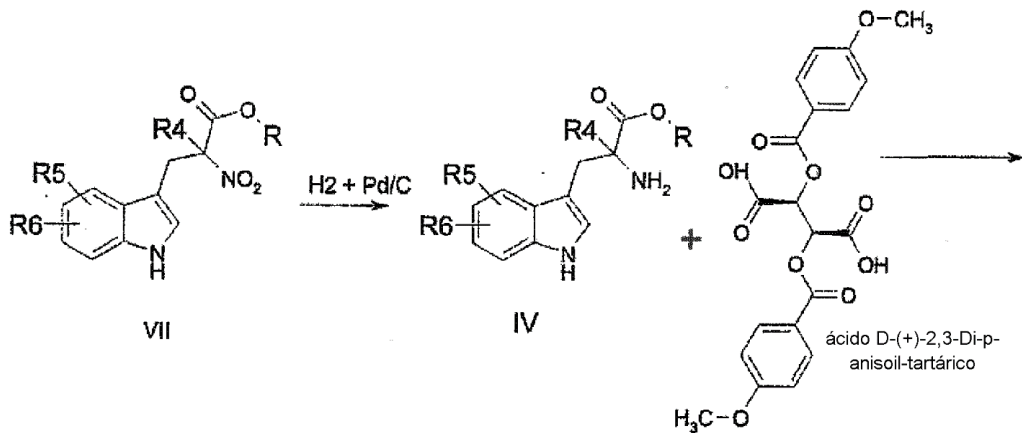
La pureza óptica del compuesto IVa obtenido mediante este método es mayor que 96% ee mediante HPLC quiral.

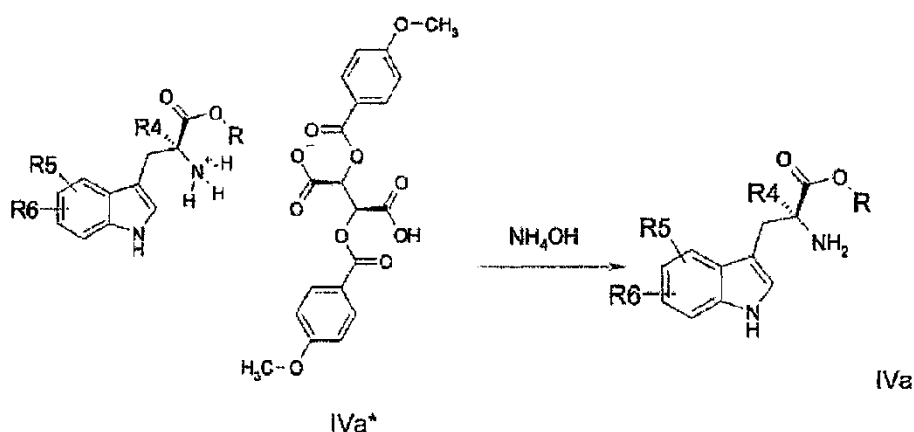
De este modo, la resolución óptica se lleva a cabo muy preferentemente según el esquema 3 de reacción



Como se menciona anteriormente, es posible conectar la hidrogenación del compuesto VII del Esquema 1 a la etapa de resolución óptica según el esquema 3a de reacción.

Esquema 3a de reacción





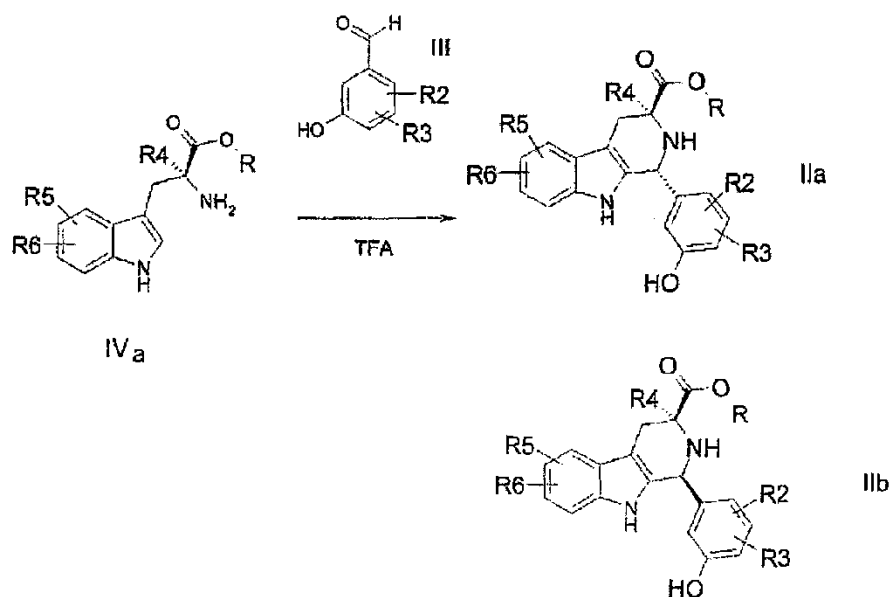
Etapa b): Ciclación de Pictet Spengler partiendo de derivados de triptófano enantioméricamente puros o de sus sales.

5 Como se muestra en la ruta sintética esquematizada en el esquema 4 más abajo, compuestos de éster enantioméricamente puros de fórmula IVa (particularmente, los ésteres etílicos o, especialmente, ésteres metílicos de fórmula IVa), en la que R, R4, R5 y R6 tienen los significados dados anteriormente, se condensan y se ciclan en una reacción de Pictet-Spengler con benzaldehídos de fórmula III, en la que R2 y R3 tienen los significados mencionados anteriormente, para dar los compuestos correspondientes de fórmulas IIa y/o IIb, mayoritariamente como una mezcla.

También es posible conectar la liberación del derivado de triptófano ópticamente puro de su sal (IVa* a IVa) con la reacción de Pictet Spengler subsiguiente cambiando simplemente el disolvente.

15 Dicha reacción de Pictet-Spengler se puede llevar a cabo como es conocido por el experto en la materia o como se describe en los siguientes ejemplos, ventajosamente en presencia de un ácido adecuado como un catalizador o promotor (por ejemplo ácido trifluoroacético) en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, o particularmente tolueno, a temperatura ambiente o temperatura elevada.

20 Los compuestos de fórmula III son conocidos o se pueden obtener de manera conocida, por ejemplo mediante formilación de compuestos aromáticos apropiados, por ejemplo vía hidroximetilación y oxidación subsiguiente al aldehído, o mediante reducción de derivados de ácido benzoico apropiados hasta el aldehído.



25 Para obtener los compuestos de fórmula IIa con rendimiento y pureza elevados, los diastereómeros de fórmula IIa y IIb se pueden separar mediante métodos conocidos por el experto en la materia, como separación de fases, que es el método preferido. La separación de fases se lleva a cabo habitualmente añadiendo un disolvente adicional a los productos de Pictet-Spengler obtenidos, en el que el diastereómero deseado es insoluble y el diastereómero indeseado es soluble. Los disolventes adecuados son ésteres tales como acetato de etilo, tolueno, xileno y

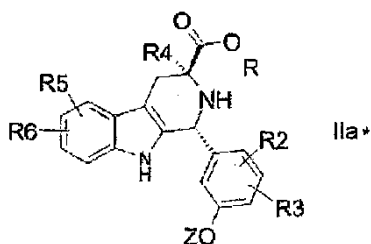
30

diclorometano. Un disolvente preferido es tolueno.

El rendimiento del diastereómero deseado se puede incrementar mediante isomerización repetida del diastereómero indeseado, por ejemplo calentando el diastereómero indeseado en un disolvente como tolueno en presencia de ácido trifluoroacético como catalizador a temperaturas elevadas.

Etapa c) Protección de compuesto IIa en el resto 3-hidroxifenílico para proteger el grupo hidroxilo libre

La protección de compuestos de fórmula IIa en el resto 3-hidroxifenílico para obtener el compuesto IIa*:



se puede lograr protegiendo dicho grupo hidroxilo usando grupos protectores conocidos por el experto en la materia, es decir, una variedad de agentes sililantes habituales, o añadiendo un grupo acetilo, trifluoroacetilo, bencilo o tritilo al grupo hidroxilo. Preferentemente, se usa cualquiera de una variedad de agentes sililantes habituales, incluyendo, pero sin limitarse a, haluros de tri(alquilo)sililo. Más preferentemente, se usan haluros de tri(alquilo)sililo, y muy preferentemente cloruro de trimetilsililo.

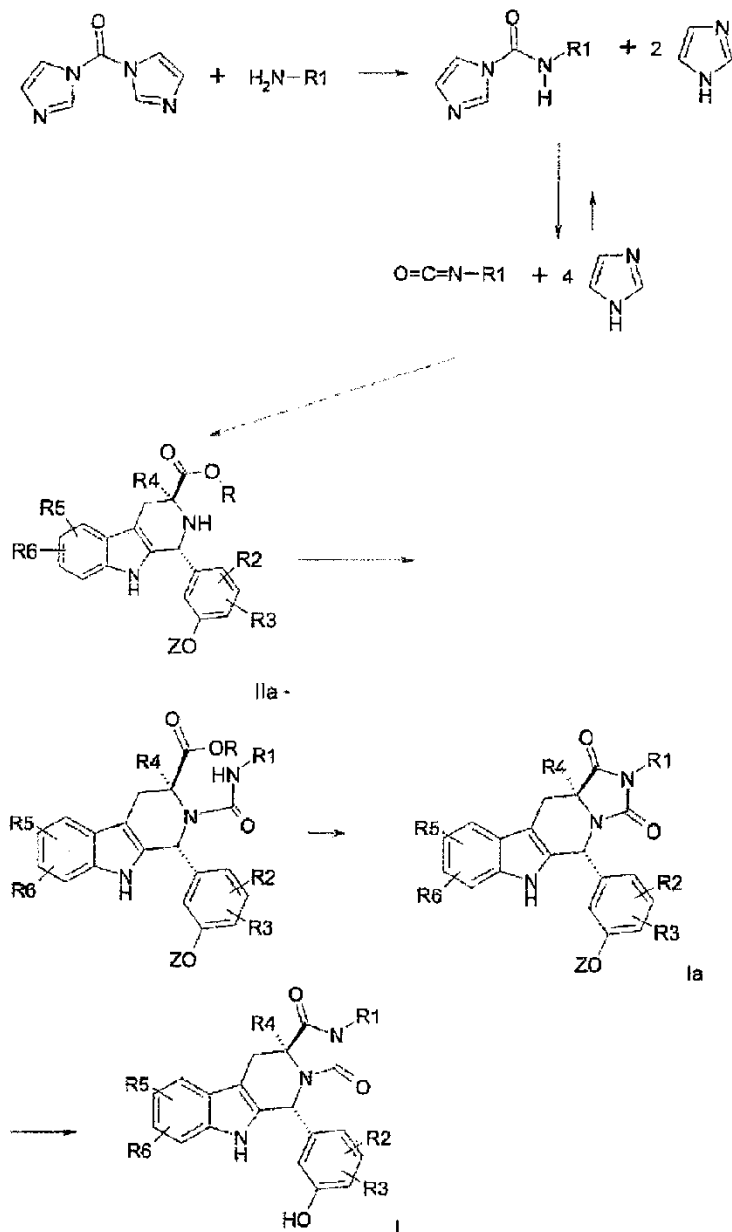
Los disolventes adecuados para la reacción de sililación selectiva son disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano (THF), 2-metil-THF, o tolueno, acetonitrilo, propionitrilo, o mezclas de los mismos. Preferentemente se usa tolueno o mezclas de los mismos, tales como tolueno/acetonitrilo o tolueno/THF. La reacción se lleva a cabo habitualmente a temperatura elevada en un intervalo de entre 40-70°C.

La protección del resto 3-hidroxifenílico del compuesto de fórmula IIa antes de construir el anillo de hidantoína incrementa significativamente el rendimiento global, y por lo tanto es preferida, junto con la etapa e) de desprotección como se describe más abajo.

Etapa d) Heterociclación de los compuestos de fórmula IIa* o de los compuestos de fórmula IIa por medio de isocianato R1-N=C=O R1-N=C=O preparado in situ añadiendo una mezcla de reacción de carbonildiimidazol (CDI) y una amina R1NH₂ en un disolvente

En el caso de la heterociclación de los compuestos de fórmula IIa*, el isocianato se prepara in situ como se esquematiza en el Esquema 5, y se añade a los compuestos protegidos de fórmula IIa* para obtener compuestos de fórmula Ia. Tras la desprotección del resto 3-hidroxifenílico del compuesto Ia, se obtiene el compuesto I.

Esquema 5 de reacción



5 Como carbonildiimidazol (CDI), se puede usar carbonildiimidazol o derivados de carbonildiimidazol que comprenden restos imidazólicos sustituidos, preferentemente se usa carbonildiimidazol. Los disolventes adecuados para la ciclación de hidantoína son tolueno o mezclas de tolueno/acetonitrilo. También se describen xileno o mezclas de tolueno/benzonitrilo. Habitualmente, la temperatura de dosificación se adapta a la temperatura de activación óptima del precursor de isocianato, que se encuentra en el intervalo de alrededor de 90 a alrededor de 120°C, y la velocidad de dosificación de la imidazolida se adapta a la velocidad de reacción de la etapa de anulación como se detalla más abajo.

15 El procedimiento descrito anteriormente se realiza de dos formas alternativas. En el caso de que se use carbonildiimidazol de grado técnico con una pureza de alrededor de 90-95%, el disolvente de la reacción preferido es una mezcla de acetonitrilo/tolueno, mientras que la imidazolida se añade a los compuestos de fórmula IIa* o a los compuestos de fórmula IIa en alrededor de 1 a alrededor de 4 horas, y la temperatura de reacción se incrementa continuamente, por ejemplo desde alrededor de 55 hasta alrededor de 105°C, separando el acetonitrilo por destilación.

20 En el caso de que se use carbonildiimidazol de grado puro con una pureza de > 97%, el disolvente de la reacción preferido es tolueno puro, mientras que la imidazolida se añade a los compuestos de fórmula IIa* o a los compuestos de fórmula IIa en alrededor de 5 a alrededor de 20 horas, preferentemente en alrededor de 8 a alrededor de 12

horas en condiciones isotermas a la temperatura de activación óptima, es decir, alrededor de 100-105°C.

Se ha descubierto sorprendentemente que la etapa d) llevada a cabo como se describe anteriormente permite una reducción significativa de subproductos y un incremento notable del rendimiento global.

5

Etapa e) Desprotección

Para compuestos de fórmula IIa que se han protegido en el resto 3-hidroxifenílico en la etapa c), se lleva a cabo una etapa de desprotección, mientras que la desprotección del grupo OH protegido se logra usando hidrólisis catalizada por ácidos/bases. Más preferentemente, la hidrólisis se logra usando HCl acuoso para obtener un pH de alrededor de 6-7. Habitualmente, la etapa de desprotección se lleva a cabo durante el tratamiento acuoso de la etapa d), evitando de ese modo una etapa de desprotección separada.

10

Este protocolo nuevo de un solo recipiente para el procedimiento de heteroanulación preferido descrito anteriormente (etapas d) y e)) combina tres transformaciones químicas de otro modo secuenciales, a saber:

15

1. Protección de β -carbolina enantioméricamente pura en el resto 3-hidroxifenílico para: a) incrementar la solubilidad en disolventes mejor adecuados para la etapa de anulación a temperatura elevada, b) proteger el grupo hidroxilo libre.
2. Heterociclación de la β -carbolina con un bloque de construcción derivatizado con carbonildiimidazol a la temperatura apropiada para la activación del precursor de isocianato, evitando la etapa de aminación. Las condiciones de paralización inicial evitan la manipulación crítica de isocianatos tóxicos y reducen reacciones secundarias desfavorables del intermedio reactivo, por ejemplo autocondensación.
3. Desprotección suave en el resto 3-hidroxifenílico durante el tratamiento, seguido del aislamiento del producto de anulación de alta pureza, evitando una etapa de desprotección separada.
4. Rendimiento elevado del compuesto I hasta alrededor de 90% que tiene una pureza óptica de 99,0% ee mediante HPLC quirral.

20

25

30

En el caso en el que R111 es como se define anteriormente y R112 es hidrógeno en el grupo -N(R111)R112 de la amina R1NH₂ usada en la etapa d) del procedimiento de la invención, R111 es habitualmente un grupo estéricamente impedido, preferentemente un grupo alquilo estéricamente impedido tal como isopropilo, sec-butilo, terc-butilo o neopentilo. Opcionalmente se pueden introducir grupos protectores voluminosos en el nitrógeno del grupo -N(R111)H de la amina R1NH₂ en este caso, o, más adecuadamente, se introducen in situ en el resto de imidazolida derivado con carbonildiimidazol construido como primer producto tras la reacción de la amina R1NH₂ con carbonildiimidazol, como se muestra en el esquema 5. Los grupos protectores correspondientes tienen que mostrar estabilidad térmica y química en las condiciones descritas, y se seleccionan, por ejemplo, de acetilo o trifluoroacetilo.

35

40

Etapa f) Conversión en sales

Opcionalmente, los compuestos de la fórmula I se pueden convertir en sus sales, u, opcionalmente, las sales de los compuestos de la fórmula I se pueden convertir en los compuestos libres. Los procedimientos correspondientes son habituales para el experto en la materia.

45

Cuando una de las etapas finales o la purificación se lleva a cabo en presencia de un ácido inorgánico u orgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, trifluoroacético, acético o fórmico, o similar), los compuestos de fórmula I se pueden obtener – dependiendo de la naturaleza química individual y de la naturaleza individual del ácido usado – como base libre o que contiene dicho ácido en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica. La cantidad del ácido contenido se puede determinar según procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante valoración o RMN.

50

Las sales se pueden obtener disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo, una cetona, tal como una acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona, un éter, tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como metanol, etanol o isopropanol, o un éster, tal como acetato de etilo) que contiene el ácido o base deseado, o al que entonces se añade el ácido o base deseado. Las sales se pueden obtener filtrando, reprecipitando, precipitando con un no disolvente para la sal de adición, o evaporando el disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir en los compuestos libres, que a su vez se pueden convertir en sales, mediante alcalinización o acidificación. De esta manera, las sales farmacológicamente inaceptables se pueden convertir en sales farmacológicamente aceptables.

55

60

Las sales adecuadas para compuestos de fórmula I según esta invención – dependiendo de la sustitución – son todas sales de adición de ácidos o todas sales con bases. Se puede hacer mención particular de los ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacológicamente tolerables usados habitualmente en farmacia. Las adecuadas son, por

65

5 un lado, sales de adición de ácidos insolubles en agua y, particularmente, solubles en agua, con ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico tal como ácido (-)-L-málico o ácido (+)-D-málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico tal ácido como (+)-L-tartárico o ácido (-)-D-tartárico o ácido meso-tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico, empleándose los ácidos en la preparación de sales – dependiendo de si está implicado un ácido mono- o polibásico y dependiendo de qué sal se desee – en una relación cuantitativa equimolar o en una que difiera de ella.

10 Por otro lado, también son adecuadas las sales con bases – dependiendo de la sustitución -. Como ejemplos de sales con bases se mencionan las sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina o guanidinio, en la presente memoria, también, empleándose las bases en la preparación de las sales en una relación cuantitativa equimolar o en una que difiera de ella.

15 También se incluyen las sales que son inadecuadas para usos farmacéuticos pero que se pueden emplear, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de compuestos libres de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables.

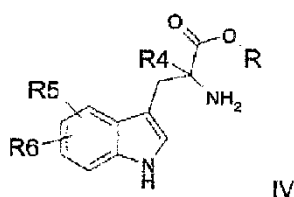
20 Las sales farmacológicamente intolerables, que se pueden obtener, por ejemplo, como productos del procedimiento durante la preparación de los compuestos según esta invención en una escala industrial, se convierten en sales farmacológicamente tolerables mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia.

25 Según el conocimiento del experto, los compuestos de fórmula I según esta invención, así como sus sales, pueden contener, por ejemplo cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes; se incluyen dentro del alcance de la invención por lo tanto todos los disolventes y en particular todos los hidratos de los compuestos de fórmula I según esta invención, así como todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de fórmula I según esta invención.

30 En una forma de realización preferida de esta invención, las sales de compuestos de fórmula I incluyen una sal de un compuesto de fórmula I con ácido clorhídrico (una sal de hidrocioruro). En otra forma de realización preferida de esta invención, las sales de compuestos de fórmula I incluyen una sal de un compuesto de fórmula I con ácidos metanosulfónicos. Lo más preferible, las sales de compuestos de fórmula I incluyen una sal de un compuesto de fórmula I con ácido clorhídrico (una sal de hidrocioruro).

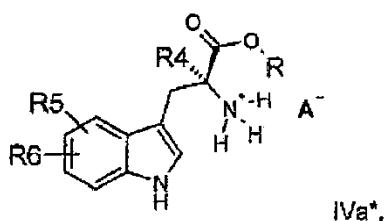
35 Preferencias del procedimiento

40 Se prefiere un procedimiento en el que el derivado de triptófano enantioméricamente puro (estereoméricamente puro) de la fórmula IVa (etapa a)) se proporciona mediante resolución óptica de un éster de triptófano racémico de fórmula IV,

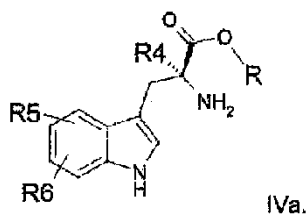


en la que R es metilo o etilo y R4, R5 y R6 son como se definen anteriormente,

45 mediante formación de sal con ácidos ópticamente activos y resolución subsiguiente de la sal mediante cristalización en un sistema de disolvente para obtener una sal de derivado de triptófano enantioméricamente puro (estereoméricamente puro) de fórmula IVa*,



50 en la que R, R4, R5 y R6 son como se definen anteriormente y A es el anión derivado del ácido ópticamente activo, y liberación subsiguiente de compuestos de fórmula IVa,



Es más preferido incluso un procedimiento en el que la resolución óptica del éster de triptófano racémico de la fórmula IV (etapa a) se logra mediante formación de sal con ácido D-(2S,3S)-(+)-di-(4-metoxibenzoil)tartárico.

Se prefiere un procedimiento en el que la etapa c) de protección se lleva a cabo usando haluros de tri(alquil)sililo como grupo Z protector.

Definición de los sustituyentes

Como se utiliza en la presente memoria, "alquilo", solo o como parte de un grupo, se refiere a grupos de hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen los números especificados de átomos de carbono, tal como, por ejemplo:

alquilo de C1-4 es un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos son los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo, etilo y metilo, de los cuales merecen mencionarse propilo, isopropilo, y, particularmente, etilo y metilo.

alquilo de C2-7 es un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos son los radicales heptilo, isoheptilo (5-metilhexilo), hexilo, isohexilo (4-metilpentilo), neohexilo (3,3-dimetilbutilo), pentilo, isopentilo (3-metilbutilo), neopentilo (2,2-dimetilpropilo), butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopropilo, y, en particular, propilo y etilo.

alquilo de C2-4 es un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos son los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopropilo, y, particularmente, propilo y etilo.

Halógeno, dentro del significado de la presente invención, es yodo o, en particular, bromo, cloro o flúor.

Alcoxi de C1-4 representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi y metoxi, de los cuales merecen mencionarse propoxi, isopropoxi, y, particularmente, etoxi y metoxi.

El término "cicloalquilo", solo o como parte de un grupo, se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático saturado monocíclico que tiene los números especificados de átomos de carbono, tal como, por ejemplo:

cicloalquilo de C3-7 representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, de los cuales se han de mencionar en particular ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

cicloalquil C3-7-alquilo de C1-4 representa uno de los radicales alquilo de C1-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con uno de los radicales cicloalquilo de C3-7 mencionados anteriormente. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales cicloalquil C3-7-metilo, tal como por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo o ciclopentilmetilo, de los cuales se ha de mencionar en particular ciclopropilmetilo.

Alquenilo de C2-4 es un radical alquenilo de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos son los radicales 2-butenilo, 3-butenilo (homoalilo), 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), y etenilo (vinilo).

Alquinilo de C2-4 es un radical alquinilo de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos son los radicales 2-butinilo, 3-butinilo (homopropargilo), 1-propinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-metil-2-propinilo (1-metil-propargilo), y el etinilo.

Alcoxi de C2-4 representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi, y particularmente etoxi.

Alcoxi C1-4-alcoxi de C2-4 representa uno de los radicales alcoxi de C2-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con uno de los radicales alcoxi de C1-4 mencionados anteriormente. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi y 2-isopropoxietoxi.

Hidroxi-alcoxi de C2-4 representa uno de los radicales alcoxi de C2-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con un radical hidroxilo. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales 2-hidroxietoxi y 3-hidroxipropoxi.

- 5 Cicloalcoxi de C3-7 representa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi o cicloheptiloxi, de los cuales se han de mencionar en particular ciclopropiloxi, ciclobutiloxi y ciclopentiloxi.

10 Cicloalquil C3-7-alcoxi de C1-4 representa uno de los radicales alcoxi de C1-4 mencionados anteriormente sustituido con uno de los radicales cicloalquilo de C3-7 mencionados anteriormente. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales cicloalquil C3-7-metoxi, tal como, por ejemplo, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi o ciclopentilmetoxi, de los cuales se ha de mencionar en particular ciclopropilmetoxi.

15 Alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor es, por ejemplo, el radical 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, el perfluoroetoxi, el 1,2,2-trifluoroetoxi y en particular el 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, el 2,2,2-trifluoroetoxi, el trifluorometoxi y el difluorometoxi, de los cuales se prefieren los radicales trifluorometoxi y difluorometoxi. "Predominantemente", a este respecto, significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno de los grupos alcoxi de C1-4 está sustituido por átomos de flúor.

20 Fenil-alcoxi de C1-4 representa uno de los radicales alcoxi de C1-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con un radical fenilo. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales fenetoxi y benviloxi.

Alquil C1-4-carbonilo es un grupo carbonilo, al que está enlazado uno de los radicales alquilo de C1-4 mencionados anteriormente. Un ejemplo es el radical acetilo (CH₃CO-).

- 25 1N-(alquil C1-4)-pirazolilo o 1N-(H)-pirazolilo, respectivamente, representa un radical pirazolilo que está sustituido en el átomo de nitrógeno anular en la posición 1 con alquilo de C1-4 o con hidrógeno, respectivamente; tal como especialmente el radical 1-metil-pirazol-5-ilo o 1-metil-pirazol-3-ilo.

30 Como alquilo de C1-4 completa o parcialmente sustituido con flúor, por ejemplo, se pueden mencionar los radicales 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, perfluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo, 2-fluoroetilo y 2,2-difluoroetilo, particularmente los radicales 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2-fluoroetilo.

35 Het está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C1-4C y flúor, y es piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-oxotiomorfolin-4-ilo, S,S-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidín-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, 4N-(R113)-piperazin-1-ilo, 4N-(R113)-homopiperazin-1-ilo, 2,5-dihidro-pirrol-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, triazol-1-ilo, o tetrazol-1-ilo, en el que

40 R113 es hidrógeno, alquilo de C1-4, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, amidino, o alquilo de C1-4 completa o parcialmente sustituido con flúor, en particular

45 R113 es hidrógeno, alquilo de C1-3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, alquil C1-2-carbonilo, o alquilo de C1-3 parcialmente sustituido con flúor (por ejemplo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o, particularmente, 2,2-difluoroetilo).

En una primera forma de realización, Het es piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo o azetidín-1-ilo.

En una segunda forma de realización, Het es 4N-(R113)-piperazin-1-ilo, en el que

50 R113 es H, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, alquil C1-2-carbonilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 2,2-difluoroetilo; tal como, por ejemplo, 4-metil-piperazin-1-ilo o 4-acetil-piperazin-1-ilo.

55 En una tercera forma de realización, Het está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de metilo y flúor, y es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidín-1-ilo o homopiperidin-1-ilo; tal como, por ejemplo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o azetidín-1-ilo, o 4-metil-piperidin-1-ilo, 4-fluoro-piperidin-1-ilo, 4,4-difluoro-piperidin-1-ilo, (S)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilo, (R)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilo, 3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilo, 3-fluoro-azetidín-1-ilo o 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo.

60 En una cuarta forma de realización, Het es pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo o triazol-1-ilo, especialmente imidazol-1-ilo.

En una quinta forma de realización, Het es 2,5-dihidro-pirrol-1-ilo o 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo.

65 Amino-alquilo de C1-4 representa radicales alquilo de C1-4 mencionados anteriormente que están sustituidos con un grupo amino. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales aminometilo, 2-aminoetilo y 3-aminopropilo.

Hidroxi-alquilo de C2-4 representa radicales alquilo de C2-4 mencionados anteriormente que están sustituidos con

un grupo hidroxilo. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales 2-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo.

Alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 representa radicales alquilo de C2-4 mencionados anteriormente que están sustituidos con uno de los radicales alcoxi de C1-4 mencionados anteriormente. Ejemplos que pueden ser mencionados son los

5

Los radicales mono- o di-alquil C1-4-amino contienen, además del átomo de nitrógeno, uno o dos de los radicales alquilo de C1-4 mencionados anteriormente. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales mono-alquil C1-4-amino, como metilamino, etilamino o isopropilamino, y los radicales di-alquil C1-4-amino, como dimetilamino, dietilamino o diisopropilamino.

10

Mono- o di-alquil C1-4-amino-alquilo de C1-4 representa uno de los grupos alquilo de C1-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con uno de los grupos mono- o di-alquil C1-4-amino mencionados anteriormente. Ejemplos que pueden ser mencionados son los radicales metilamino-metilo, dimetilaminometilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 3-metilamino-propilo o 3-dimetilamino-propilo.

15

4N-(R113)-piperazin-1-ilo o 4N-(R113)-homopiperazin-1-ilo representa un radical piperazin-1-ilo u homopiperazin-1-ilo, respectivamente, que está sustituido con R113 en el átomo de nitrógeno anular en la posición 4.

20

El término 2-(R11)-etilo representa etilo que está sustituido en la posición 2 con R11. El término 3-(R11)-propilo representa propilo que está sustituido en la posición 3 con R11. El término 4-(R11)-butilo representa butilo que está sustituido en la posición 4 con R11.

En general y excepto que se mencione de otro modo, los radicales heterocíclicos incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo sus isómeros posicionales. De este modo, por ejemplo, el término triazol-1-ilo incluye [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,3,4]triazol-1-ilo y [1,2,4]triazol-1-ilo, o el término isoxazolilo incluye isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo e isoxazol-5-ilo.

25

Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos como se señala en la presente memoria, pueden estar sustituidos, excepto que se indique de otro modo, en cualquier posición posible.

30

Excepto que se indique de otro modo, los radicales carbocíclicos mencionados en la presente memoria pueden estar sustituidos con sus sustituyentes o grupos moleculares parentales en cualquier posición posible.

35

Los grupos heterocíclicos mencionados en la presente memoria pueden estar sustituidos con sus sustituyentes o grupos moleculares parentales dados, excepto que se indique de otro modo, en cualquier posición posible, tal como por ejemplo en cualquier átomo de carbono anular o de nitrógeno anular sustituible.

Excepto que se indique de otro modo, los anillos que contienen átomos de nitrógeno anulares de tipo amino o imino cuaternizables (-N=) pueden estar preferentemente no cuaternizados en estos átomos de nitrógeno anulares de tipo amino o imino con los sustituyentes o grupos moleculares parentales mencionados.

40

Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

45

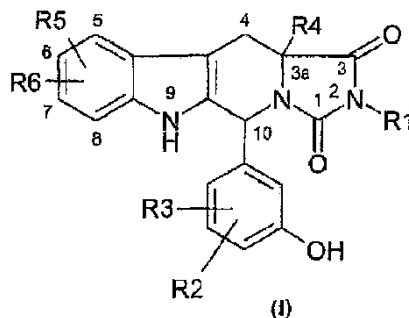
Los sustituyentes R2 y R3 de los compuestos de fórmula I se pueden unir en la posición orto, meta o para con respecto a la posición de unión en la que el anillo fenílico está enlazado a la estructura. En una realización, R3 es hidrógeno. En una forma de realización particular, R2 y R3 son ambos hidrógeno.

Los sustituyentes R5 y R6 pueden estar unidos, excepto que se indique de otro modo, en cualquier posición del resto bencénico de la estructura, con lo que se da preferencia a la unión de ninguno de R5 y R6 a la posición 8 de la estructura. En una realización, R5 está unido en la posición 5 de la estructura; en otra realización, R5 está unido en la posición 7 de la estructura; y en todavía otra realización, R5 está unido en la posición 6 de la estructura; en el que, especialmente, R6 es hidrógeno, respectivamente; o en el que R6 es flúor, respectivamente. En una forma de realización particular, R5 está unido en la posición 6 de la estructura. En una forma de realización más particular, R5 está unido en la posición 6 de la estructura, y R6 es hidrógeno. En otra realización, R5 está unido en la posición 6 de la estructura, y R6 está unido en la posición 7 de la estructura y es flúor. En todavía otra realización, R5 está unido en la posición 6 de la estructura, y R6 está unido a la posición 5 de la estructura y es flúor.

50

55

Numeración:



5 Los compuestos de fórmula I son compuestos quirales que tienen centros quirales en al menos las posiciones 3a y 10.

Preferencias de los compuestos

10 Compuestos preferidos según esta invención que merecen ser mencionados son aquellos compuestos de fórmula I, en la que

R1 es alquilo de C2-4 sustituido con N(R111)R112, en el que

15 R111 es alquilo de C1-4, alqueno de C2-4, alquino de C2-4, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, hidroxi-alquilo de C2-4, alcoxi C1-2-alquilo de C2-4, isoxazolilo, 1N-(alquil C1-3)-pirazolilo, o alquilo de C1-4 mono-, di- o trisustituido con flúor,

R112 es hidrógeno, alquilo de C1-4, ciclopropilo, o ciclopropilmetilo,

20 o R111 y R112, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo Het, en el que

25 Het es piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-oxo-tiomorfolin-4-ilo, S,S-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidín-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, 4N-(R113)-piperazin-1-ilo, 4N-(R113)-homopiperazin-1-ilo, 2,5-dihidro-pirrol-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, triazol-1-ilo, o tetrazol-1-ilo, en el que

R113 es hidrógeno, alquilo de C1-3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, alquil C1-3-carbonilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, o 2,2,2-trifluoroetilo,

30 en el que dicho Het puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de flúor y metilo,

R2 es hidrógeno,

35 R3 es hidrógeno,

R4 es metilo o etilo, en particular,

R4 es metilo,

40 R5 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, trifluorometilo, 2-metoxi-etoxi, ciclopropiloxi, ciclopropilmetoxi, o alcoxi de C1-2 completa o predominantemente sustituido con flúor, en particular,

45 R5 es cloro, bromo, flúor, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,

R6 es hidrógeno o flúor,

50 en el que R5 está enlazado a la posición 5, 7 o, particularmente, 6 de la estructura, y

en el que R6 está enlazado a la posición 5 o 7 de la estructura,

y las sales de estos compuestos.

55 Compuestos según esta invención que merecen ser mencionados en particular son aquellos compuestos de fórmula

I, en la que

R1 es 2-(R11)-etilo, o 3-(R11)-propilo, en el que

5 R11 es -N(R111)R112, en el que

R111 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, alilo, propargilo, 1-metil-propargilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, o 2,2,2-trifluoroetilo, y

10 R112 es hidrógeno,

o

15 R111 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, alilo, propargilo, 1-metil-propargilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, o 2,2,2-trifluoroetilo, y

R112 es metilo,

o

20 R111 es etilo, propilo, isopropilo, alilo, propargilo, 1-metil-propargilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, o 2,2,2-trifluoroetilo, y

R112 es etilo,

25

o

R111 y R112, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo Het, en el que

30 Het es piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, 4N-(R113)-piperazin-1-ilo, 4N-(R113)-homopiperazin-1-ilo, 2,5-dihidro-pirrol-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 4-metil-piperidin-1-ilo, 4-fluoro-piperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, (S)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilo, (R)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilo, o 3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilo, en el que

35 R113 es metilo o acetilo,

o

Het es pirazol-1-ilo, o imidazol-1-ilo,

40

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

45 R4 es metilo,

R5 es cloro, bromo, flúor, etoxi, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, y más particularmente,

50 R5 es cloro, bromo, etoxi, metoxi o difluorometoxi,

R6 es hidrógeno o flúor,

en el que R5 está enlazado a la posición 6 de la estructura, y

55 en el que R6 está enlazado a la posición 5 o, particularmente, 7 de la estructura,

y las sales de estos compuestos.

60 Compuestos según esta invención que merecen ser mencionados más en particular son aquellos compuestos de formula I, en la que

R1 es 2-(R11)-etilo, o 3-(R11)-propilo, en el que

R1 es -N(R111)R112, en el que

65

R111 es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, alilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, 2-hidroxietilo, o

2-metoxietilo, y

R112 es hidrógeno,

5 o

R111 es metilo, etilo, isopropilo, alilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, 2-hidroxietilo, o 2-metoxietilo, y

R112 es metilo,

10 o

R111 es etilo, 2-hidroxietilo, o 2-metoxietilo, y

15 R112 es etilo,

o

R111 y R112, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo Het, en el que

20 Het es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, 2,5-dihidro-pirrol-1-ilo, o 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo,

R2 es hidrógeno,

25 R3 es hidrógeno,

R4 es metilo,

R5 es cloro, bromo, etoxi, metoxi o difluorometoxi,

30 R6 es hidrógeno o flúor,

en el que R5 está enlazado a la posición 6 de la estructura, y

35 en el que R6 está enlazado a la posición 7 de la estructura,

y las sales de estos compuestos.

Son más preferidos aquellos compuestos de fórmula I, en la que

40 R1 y R5 se dan en la Tabla 1

R2 y R3 y R6 son hidrógeno, y

45 R4 es metilo,

y las sales de los mismos,

Tabla 1:

50

nº	R1	R5
1.12	2-(dimetilamino)-etilo	-CH ₃
1.13	2-(dimetilamino)-etilo	-Br
1.14	2-(dimetilamino)-etilo	-F
1.15	2-(dimetilamino)-etilo	-OCH ₃
1.16	2-(dimetilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.17	2-(dimetilamino)-etilo	-Cl
1.18	2-(dimetilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.19	2-(dimetilamino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.20	2-(dimetilamino)-etilo	-CF ₃
1.21	2-(dimetilamino)-etilo	difluorometoxi
1.22	2-(dimetilamino)-etilo	trifluorometoxi
1.23	3-(dimetilamino)-propilo	-CH ₃
1.24	3-(dimetilamino)-propilo	-Br
1.25	3-(dimetilamino)-propilo	-F

ES 2 610 596 T3

1.26	3-(dimetilamino)-propilo	-OCH ₃
1.27	3-(dimetilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.28	3-(dimetilamino)-propilo	-Cl
1.29	3-(dimetilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.30	3-(dimetilamino)-propilo	cydopropilmetoxi
1.31	3-(dimetilamino)-propilo	-CF ₃
1.32	3-(dimetilamino)-propilo	difluorometoxi
1.33	3-(dimetilamino)-propilo	trifluorometoxi
1.34	2-(morfolin-4-il)-etilo	-CH ₃
1.35	2-(morfolin-4-il)-etilo	-Br
1.36	2-(morfolin-4-il)-etilo	-F
1.37	2-(morfolin-4-il)-etilo	-OCH ₃
1.38	2-(morfolin-4-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.36	2-(morfolin-4-il)-etilo	-Cl
1.40	2-(morfolin-4-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.41	2-(morfolin-4-il)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.42	2-(morfolin-4-il)-etilo	-CF ₃
1.43	2-(morfolin-4-il)-etilo	difluorometoxi
1.44	2-(morfolin-4-il)-etilo	trifluorometoxi
1.45	2-(pirrolidin-1-il)-etilo	-CH ₃
1.46	2-(pirrolidin-1-il)-etilo	-Br
1.47	2-(pirrolidin-1-il)-etilo	-F
1.48	2-(pirrolidin-1-il)-etilo	-OCH ₃
1.49	2-(pirrolidin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.50	2-(pirrolidin-1-il)-etilo	-Cl
1.51	2-(pirrolidin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.52	24pirrolidin-1-il)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.53	2-(pirrolidin-1-il)-etilo	-CF ₃
1.54	2-(pirrolidin-1-il)-etilo	difluorometoxi
1.55	2-(pirrolidin-1-il)-etilo	trifluorometoxi
1.56	2-(imidazol-1-il)-etilo	-CH ₃
1.57	2-(imidazol-1-il)-etilo	-Br
1.58	2-(imidazol-1-il)-etilo	-F
1.59	2-(imidazol-1-il)-etilo	-OCH ₃
1.60	2-(imidazol-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.61	2-(imidazol-1-il)-etilo	-Cl
1.62	2-(imidazol-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.63	2-(imidazol-il)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.64	2-(imidazol-1-il)-etilo	-CF ₃
1.65	2-(imidazol-1-il)-etilo	difluorometoxi
1.66	2-(imidazol-1-il)-etilo	trifluorometoxi
1.67	2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo	-CH ₃
1.68	2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo	-Br
1.69	2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo	-F
1.70	2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo	-OCH ₃
1.71	2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.72	2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo	-Cl
1.73	2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.74	2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.75	2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo	-CF ₃
1.76	2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo	difluorometoxi
1.77	2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo	trifluorometoxi
1.78	3-(morfolin-4-il)-propilo	-CH ₃
1.79	3-(morfolin-4-il)-propilo	-Br
1.80	3-(morfolin-4-il)-propilo	-F
1.81	3-(morfolin-4-il)-propilo	-OCH ₃
1.82	3-(morfolin-4-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.83	3-(morfolin-4-il)-propilo	-Cl
1.84	3-(morfolin-4-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.85	3-(morfolin-4-il)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.86	3-(morfolin-4-il)-propilo	-CF ₃
1.87	3-(morfolin-4-il)-propilo	difluorometoxi
1.88	3-(morfolin-4-il)-propilo	trifluorometoxi

ES 2 610 596 T3

1.89	3-(pirrolidin-1-il)-propilo	-CH ₃
1.90	3-(pirrolidin-1-il)-propilo	-Br
1.91	3-(pirrolidin-1-il)-propilo	-F
1.92	3-(pirrolidin-1-il)-propilo	-OCH ₃
1.93	3-(pirrolidin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.94	3-(pirrolidin-1-il)-propilo	-Cl
1.95	3-(pirrolidin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.96	3-(pirrolidin-1-il)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.97	3-(pirrolidin-1-il)-propilo	-CF ₃
1.98	3-(pirrolidin-1-il)-propilo	difluorometoxi
1.99	3-(pirrolidin-1-il)-propilo	trifluorometoxi
1.100	3-(imidazol-1-il)-propilo	-CH ₃
1.101	3-(imidazol-1-il)-propilo	-Br
1.102	3-(imidazol-1-il)-propilo	-F
1.103	3-(imidazol-1-il)-propilo	-OCH ₃
1.104	3-(imidazol-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.105	3-(imidazol-1-il)-propilo	-Cl
1.106	3-(imidazol-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.107	3-(imidazol-1-il)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.108	3-(imidazol-1-il)-propilo	-CF ₃
1.109	3-(imidazol-1-il)-propilo	difluorometoxi
1.110	3-(imidazol-1-il)-propilo	trifluorometoxi
1.111	3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	-CH ₃
1.112	3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	-Br
1.113	3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	-F
1.114	3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	-OCH ₃
1.115	3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.116	3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	-Cl
1.117	3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.118	3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.119	3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	-CF ₃
1.120	3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	difluorometoxi
1.121	3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo	trifluorometoxi
1.144	2-(metilamino)-etilo	-CH ₃
1.145	2-(metilamino)-etilo	-Br
1.146	2-(metilamino)-etilo	-F
1.147	2-(metilamino)-etilo	-OCH ₃
1.148	2-(metilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.149	2-(metilamino)-etilo	-Cl
1.150	2-(metilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.151	2-(metilamino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.152	2-(metilamino)-etilo	trifluorometilo
1.153	2-(metilamino)-etilo	difluorometoxi
1.154	2-(metilamino)-etilo	trifluorometoxi
1.155	2-(etilamino)-etilo	-CH ₃
1.156	2-(etilamino)-etilo	-Br
1.157	2-(etilamino)-etilo	-F
1.158	2-(etilamino)-etilo	-OCH ₃
1.159	2-(etilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.160	2-(etilamino)-etilo	-Cl
1.161	2-(etilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.162	2-(etilamino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.163	2-(etilamino)-etilo	trifluorometilo
1.164	2-(etilamino)-etilo	difluorometoxi
1.165	2-(etilamino)-etilo	trifluorometoxi
1.166	2-(azetidín-1-il)-etilo	-CH ₃
1.167	2-(azetidín-1-il)-etilo	-Br
1.168	2-(azetidín-1-il)-etilo	-F
1.169	2-(azetidín-1-il)-etilo	-OCH ₃
1.170	2-(azetidín-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.171	2-(azetidín-1-il)-etilo	-Cl
1.172	2-(azetidín-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.173	2-(azetidín-1-il)-etilo	ciclopropilmetoxi

1.174	2-(azetidín-1-il)-etilo	trifluorometilo
1.175	2-(azetidín-1-il)-etilo	difluorometoxi
1.176	2-(azetidín-1-il)-etilo	trifluorometoxi
1.177	2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etilo	-CH ₃
1.178	2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etilo	-Br
1.179	2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etilo	-F
1.180	2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etilo	-OCH ₃
1.181	2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.182	2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etilo	-Cl
1.183	2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.184	2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.186	2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etilo	trifluorometilo
1.186	2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etilo	difluorometoxi
1.187	2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etilo	trifluorometoxi
1.188	2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo	-CH ₃
1.189	2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo	-Br
1.190	2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo	-F
1.191	2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo	-OCH ₃
1.192	2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.193	2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo	-Cl
1.194	2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.195	2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.196	2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo	trifluorometilo
1.197	2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo	difluorometoxi
1.198	2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo	trifluorometoxi
1.199	2-(2-fluoroetilamino)-etilo	-CH ₃
1.200	2-(2-fluoroetilamino)-etilo	-Br
1.201	2-(2-fluoroetilamino)-etilo	-F
1.202	2-(2-fluoroetilamino)-etilo	-OCH ₃
1.203	2-(2-fluoroetilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.204	2-(2-fluoroetilamino)-etilo	-Cl
1.205	2-(2-fluoroetilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.206	2-(2-fluoroetilamino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.207	2-(2-fluoroetilamino)-etilo	trifluorometilo
1.208	2-(2-fluoroetilamino)-etilo	difluorometoxi
1.209	2-(2-fluoroetilamino)-etilo	trifluorometoxi
1.210	2-(2,2-difluoroetilamino)-etilo	-CH ₃
1.211	2-(2,2-difluoroetilamino)-etilo	-Br
1.212	2-(2,2-difluoroetilamino)-etilo	-F
1.213	2-(2,2-difluoroetilamino)-etilo	-OCH ₃
1.214	2-(2,2-difluoroetilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.215	2-(2,2-difluoroetilamino)-etilo	-Cl
1.216	2-(2,2-difluoroetilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.217	2-(2,2-difluoroetilamino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.218	2-(2,2-difluoroetilamino)-etilo	trifluorometilo
1.219	2-(2,2-difluoroetilamino)-etilo	difluorometoxi
1.220	2-(2,2-difluoroetilamino)-etilo	trifluorometoxi
1.221	2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-etilo	-CH ₃
1.222	2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-etilo	-Br
1.223	2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-etilo	-F
1.224	2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-etilo	-OCH ₃
1.225	2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.226	2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-etilo	-Cl
1.227	2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.228	2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.229	2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-etilo	trifluorometilo
1.230	2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-etilo	difluorometoxi
1.231	2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-etilo	trifluorometoxi
1.232	2-(isopropilamino)-etilo	-CH ₃
1.233	2-(isopropilamino)-etilo	-Br
1.234	2-(isopropilamino)-etilo	-F
1.235	2-(isopropilamino)-etilo	-OCH ₃
1.236	2-(isopropilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃

1.237	2-(isopropilamino)-etilo	-Cl
1.238	2-(isopropilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.239	2-(isopropilamino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.240	2-(isopropilamino)-etilo	trifluorometilo
1.241	2-(isopropilamino)-etilo	difluorometoxi
1.242	2-(isopropilamino)-etilo	trifluorometoxi
1.243	2-(isobutilamino)-etilo	-CH ₃
1.244	2-(isobutilamino)-etilo	-Br
1.245	2-(isobutilamino)-etilo	-F
1.246	2-(isobutilamino)-etilo	-OCH ₃
1.247	2-(isobutilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.248	2-(isobutilamino)-etilo	-Cl
1.249	2-(isobutilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.250	2-(isobutilamino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.251	2-(isobutilamino)-etilo	trifluorometilo
1.252	2-(isobutilamino)-etilo	difluorometoxi
1.253	2-(isobutilamino)-etilo	trifluorometoxi
1.254	2-(N-ciclopropilmetil-amino)-etilo	-CH ₃
1.255	2-(N-ciclopropilmetil-amino)-etilo	-Br
1.256	2-(N-ciclopropilmetil-amino)-etilo	-F
1.257	2-(N-ciclopropilmetil-amino)-etilo	-OCH ₃
1.258	2-(N-ciclopropilmetil-amino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.259	2-(N-ciclopropilmetil-amino)-etilo	-Cl
1.260	2-(N-ciclopropilmetil-amino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.261	2-(N-ciclopropilmetil-amino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.262	2-(N-ciclopropilmetil-amino)-etilo	trifluorometilo
1.263	2-(N-ciclopropilmetil-amino)-etilo	difluorometoxi
1.264	2-(N-ciclopropilmetil-amino)-etilo	trifluorometoxi
1.265	2-(ciclopropilamino)-etilo	-CH ₃
1.266	2-(ciclopropilamino)-etilo	-Br
1.267	2-(ciclopropilamino)-etilo	-F
1.268	2-(ciclopropilamino)-etilo	-OCH ₃
1.269	2-(ciclopropilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.270	2-(ciclopropilamino)-etilo	-Cl
1.271	2-(ciclopropilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.272	2-(ciclopropilamino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.273	2-(ciclopropilamino)-etilo	trifluorometilo
1.274	2-(ciclopropilamino)-etilo	difluorometoxi
1.275	2-(ciclopropilamino)-etilo	trifluorometoxi
1.276	2-(ciclobutilamino)-etilo	-CH ₃
1.277	2-(ciclobutilamino)-etilo	-Br
1.278	2-(ciclobutilamino)-etilo	-F
1.279	2-(ciclobutilamino)-etilo	-OCH ₃
1.280	2-(ciclobutilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.281	2-(ciclobutilamino)-etilo	-Cl
1.282	2-(ciclobutilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.283	2-(ciclobutilamino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.284	2-(ciclobutilamino)-etilo	trifluorometilo
1.285	2-(ciclobutilamino)-etilo	difluorometoxi
1.286	2-(ciclobutilamino)-etilo	trifluorometoxi
1.287	2-(N-etil-N-metil-amino)-etilo	-CH ₃
1.288	2-(N-etil-N-metil-amino)-etilo	-Br
1.289	2-(N-etil-N-metil-amino)-etilo	-F
1.290	2-(N-etil-N-metil-amino)-etilo	-OCH ₃
1.291	2-(N-etil-N-metil-amino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.292	2-(N-etil-N-metil-amino)-etilo	-Cl
1.293	2-(N-etil-N-metil-amino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.294	2-(N-etil-N-metil-amino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.295	2-(N-etil-N-metil-amino)-etilo	trifluorometilo
1.296	2-(N-etil-N-metil-amino)-etilo	difluorometoxi
1.297	2-(N-etil-N-metil-amino)-etilo	trifluorometoxi
1.298	2-(dietilamino)-etilo	-CH ₃
1.299	2-(dietilamino)-etilo	-Br

ES 2 610 596 T3

1.300	2-(dietilamino)-etilo	-F
1.301	2-(dietilamino)-etilo	-OCH ₃
1.302	2-(dietilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.303	2-(dietilamino)-etilo	-Cl
1.304	2-(dietilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.305	2-(dietilamino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.306	2-(dietilamino)-etilo	trifluorometilo
1.307	2-(dietilamino)-etilo	difluorometoxi
1.308	2-(dietilamino)-etilo	trifluorometoxi
1.309	2-(N-isopropil-N-metil-amino)-etilo	-CH ₃
1.310	2-(N-isopropil-N-metil-amino)-etilo	-Br
1.311	2-(N-isopropil-N-metil-amino)-etilo	-F
1.312	2-(N-isopropil-N-metil-amino)-etilo	-OCH ₃
1.313	2-(N-isopropil-N-metil-amino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.314	2-(N-isopropil-N-metil-amino)-etilo	-Cl
1.315	2-(N-isopropil-N-metil-amino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.316	2-(N-isopropil-N-metil-amino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.317	2-(N-isopropil-N-metil-amino)-etilo	trifluorometilo
1.318	2-(N-isopropil-N-metil-amino)-etilo	difluorometoxi
1.319	2-(N-isopropil-N-metil-amino)-etilo	trifluorometoxi
1.320	2-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	-CH ₃
1.321	2-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	-Br
1.322	2-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	-F
1.323	2-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	-OCH ₃
1.324	2-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.325	2-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	-Cl
1.326	2-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	-OCH ₃ CH ₂ OCH ₃
1.327	2-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.328	2-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	trifluorometilo
1.329	2-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	difluorometoxi
1.330	2-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	trifluorometoxi
1.331	2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	-CH ₃
1.332	2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	-Br
1.333	2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	-F
1.334	2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	-OCH ₃
1.335	2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.336	2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	-Cl
1.337	2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.338	2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.339	2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	trifluorometilo
1.340	2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	difluorometoxi
1.341	2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilo	trifluorometoxi
1.342	2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilo	-CH ₃
1.343	2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilo	-Br
1.344	2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilo	-F
1.345	2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilo	-OCH ₃
1.346	2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.347	2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilo	-Cl
1.348	2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.349	2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.350	2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilo	trifluorometilo
1.351	2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilo	difluorometoxi
1.352	2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilo	trifluorometoxi
1.353	3-(metilamino)-propilo	-CH ₃
1.354	3-(metilamino)-propilo	-Br
1.355	3-(metilamino)-propilo	-F
1.356	3-(metilamino)-propilo	-OCH ₃
1.357	3-(metilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.358	3-(metilamino)-propilo	-Cl
1.359	3-(metilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.360	3-(metilamino)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.361	3-(metilamino)-propilo	trifluorometilo
1.362	3-(metilamino)-propilo	difluorometoxi

1.363	3-(metilamino)-propilo	trifluorometoxi
1.364	3-(etilamino)-propilo	-CH ₃
1.365	3-(etilamino)-propilo	-Br
1.366	3-(etilamino)-propilo	-F
1.367	3-(etilamino)-propilo	-OCH ₃
1.366	3-(etilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.369	3-(etilamino)-propilo	-Cl
1.370	3-(etilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.371	3-(etilamino)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.372	3-(etilamino)-propilo	trifluorometilo
1.373	3-(etilamino)-propilo	difluorometoxi
1.374	3-(etilamino)-propilo	trifluorometoxi
1.375	3-(azetidín-1-il)-propilo	-OH ₃
1.376	3-(azetidín-1-il)-propilo	-Br
1.377	3-(azetidín-1-il)-propilo	-F
1.378	3-(azetidín-1-il)-propilo	-OCH ₃
1.379	3-(azetidín-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.380	3-(azetidín-1-il)-propilo	-Cl
1.381	3-(azetidín-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.382	3-(azetidín-1-il)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.363	3-(azetidín-1-il)-propilo	trifluorometilo
1.384	3-(azetidín-1-il)-propilo	difluorometoxi
1.385	3-(azetidín-1-il)-propilo	trifluorometoxi
1.386	3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propilo	-CH ₃
1.387	3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propilo	-Br
1.388	3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propilo	-F
1.389	3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propilo	-OCH ₃
1.390	3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.391	3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propilo	-Cl
1.392	3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.393	3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propilo	-ciclopropilmetoxi
1.394	3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propilo	trifluorometilo
1.395	3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propilo	difluorometoxi
1.396	3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propilo	trifluorometoxi
1.397	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-propilo	-CH ₃
1.398	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-propilo	-Br
1.399	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-propilo	-F
1.400	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-propilo	-OCH ₃
1.401	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.402	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-propilo	-Cl
1.403	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.404	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.405	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-propilo	trifluorometilo
1.406	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-propilo	difluorometoxi
1.407	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-propilo	trifluorometoxi
1.408	3-(2-fluoroetilamino)-propilo	-CH ₃
1.409	3-(2-fluoroetilamino)-propilo	-Br
1.410	3-(2-fluoroetilamino)-propilo	-F
1.411	3-(2-fluoroetilamino)-propilo	-OCH ₃
1.412	3-(2-fluoroetilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.413	3-(2-fluoroetilamino)-propilo	-Cl
1.414	3-(2-fluoroetilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.415	3-(2-fluoroetilamino)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.416	3-(2-fluoroetilamino)-propilo	trifluorometilo
1.417	3-(2-fluoroetilamino)-propilo	difluorometoxi
1.418	3-(2-fluoroetilamino)-propilo	difluorometoxi
1.419	3-(2,2-difluoroetilamino)-propilo	-CH ₃
1.420	3-(2,2-difluoroetilamino)-propilo	-Br
1.421	3-(2,2-difluoroetilamino)-propilo	-F
1.422	3-(2,2-difluoroetilamino)-propilo	-OCH ₃
1.423	3-(2,2-difluoroetilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.424	3-(2,2-difluoroetilamino)-propilo	-Cl
1.425	3-(2,2-difluoroetilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃

ES 2 610 596 T3

1.426	3-(2,2-difluoroetilamino)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.427	3-(2,2-difluoroetilamino)-propilo	trifluorometilo
1.428	3-(2,2-difluoroetilamino)-propilo	difluorometoxi
1.429	3-(2,2-difluoroetilamino)-propilo	trifluorometoxi
1.430	3-(2,2-difluoroetilamino)-propilo	-CH ₃
1.431	3-(2,2,2-trifluoroetilamino)-propilo	-Br
1.432	3-(2,2,2-difluoroetilamino)-propilo	-F
1.433	3-(2,2,2-difluoroetilamino)-propilo	-OCH ₃
1.434	3-(2,2,2-difluoroetilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.435	3-(2,2,2-difluoroetilamino)-propilo	-Cl
1.436	3-(2,2,2-difluoroetilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.437	3-(2,2,2-difluoroetilamino)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.438	3-(2,2,2-difluoroetilamino)-propilo	trifluorometilo
1.439	3-(2,2,2-difluoroetilamino)-propilo	difluorometoxi
1.440	3-(2,2,2-difluoroetilamino)-propilo	trifluorometoxi
1.441	3-(isopropiloamino)-propilo	-CH ₃
1.442	3-(isopropiloamino)-propilo	-Br
1.443	3-(isopropiloamino)-propilo	-F
1.444	3-(isopropiloamino)-propilo	-OCH ₃
1.445	3-(isopropiloamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.446	3-(isopropiloamino)-propilo	-Cl
1.447	3-(isopropiloamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.448	3-(isopropiloamino)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.449	3-(isopropiloamino)-propilo	trifluorometilo
1.450	3-(isopropiloamino)-propilo	difluorometoxi
1.451	3-(isopropiloamino)-propilo	trifluorometoxi
1.452	3-(isobutilamino)-propilo	-CH ₃
1.453	3-(isobutilamino)-propilo	-Br
1.454	3-(isobutilamino)-propilo	-F
1.455	3-(isobutilamino)-propilo	-OCH ₃
1.456	3-(isobutilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.457	3-(isobutilamino)-propilo	-Cl
1.458	3-(isobutilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.459	3-(isobutilamino)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.460	3-(isobutilamino)-propilo	trifluorometilo
1.461	3-(isobutilamino)-propilo	difluorometoxi
1.462	3-(isobutilamino)-propilo	trifluorometoxi
1.463	3-(N-ciclopropilometil-amino)-propilo	-CH ₃
1.464	3-(N-ciclopropilometil-amino)-propilo	-Br
1.465	3-(N-ciclopropilometil-amino)-propilo	-F
1.466	3-(N-ciclopropilometil-amino)-propilo	-OCH ₃
1.467	3-(N-ciclopropilometil-amino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.468	3-(N-ciclopropilometil-amino)-propilo	-Cl
1.469	3-(N-ciclopropilometil-amino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.470	3-(N-ciclopropilometil-amino)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.471	3-(N-ciclopropilometil-amino)-propilo	trifluorometilo
1.472	3-(N-ciclopropilometil-amino)-propilo	difluorometoxi
1.473	3-(N-ciclopropilometil-amino)-propilo	trifluorometoxi
1.474	3-(ciclopropiloamino)-propilo	-CH ₃
1.475	3-(ciclopropiloamino)-propilo	-Br
1.476	3-(ciclopropiloamino)-propilo	-F
1.477	3-(ciclopropiloamino)-propilo	-OCH ₃
1.478	3-(ciclopropiloamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.479	3-(ciclopropiloamino)-propilo	-Cl
1.480	3-(ciclopropiloamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.481	3-(ciclopropiloamino)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.482	3-(ciclopropiloamino)-propilo	trifluorometilo
1.483	3-(ciclopropiloamino)-propilo	difluorometoxi
1.484	3-(ciclopropiloamino)-propilo	trifluorometoxi
1.485	3-(ciclobutilamino)-propilo	-CH ₃
1.486	3-(ciclobutilamino)-propilo	-Br
1.487	3-(ciclobutilamino)-propilo	-F
1.488	3-(ciclobutilamino)-propilo	-OCH ₃

1.489	3-(ciclobutilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.490	3-(ciclobutilamino)-propilo	-Cl
1.491	3-(ciclobutilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.492	3-(ciclobutilamino)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.493	3-(ciclobutilamino)-propilo	trifluorometilo
1.494	3-(ciclobutilamino)-propilo	difluorometoxi
1.495	3-(ciclobutilamino)-propilo	trifluorometoxi
1.496	3-(N-etil-N-metil-amino)-propilo	-CH ₃
1.497	3-(N-etil-N-metil-amino)-propilo	-Br
1.498	3-(N-etil-N-metil-amino)-propilo	-F
1.499	3-(N-etil-N-metil-amino)-propilo	-OCH ₃
1.500	3-(N-etil-N-metil-amino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.501	3-(N-etil-N-metil-amino)-propilo	-Cl
1.502	3-(N-etil-N-metil-amino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.503	3-(N-etil-N-metil-amino)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.504	3-(N-etil-N-metil-amino)-propilo	trifluorometilo
1.505	3-(N-etil-N-metil-amino)-propilo	difluorometoxi
1.506	3-(N-etil-N-mathyl-amino)-propilo	trifluorometoxi
1.507	3-(dietilamino)-propilo	-CH ₃
1.508	3-(dietilamino)-propilo	-Br
1.509	3-(dietilamino)-propilo	-F
1.510	3-(dietilamino)-propilo	-OCH ₃
1.511	3-(dietilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.512	3-(dietilamino)-propilo	-Cl
1.513	3-(dietilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.514	3-(dietilamino)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.515	3-(dietilamino)-propilo	trifluorometilo
1.516	3-(dietilamino)-propilo	difluorometoxi
1.517	3-(dietilamino)-propilo	trifluorometoxi
1.518	3-(N-isopropilo-N-metil-amino)-propilo	-CH ₃
1.519	3-(N-isopropilo-N-metil-amino)-propilo	-Br
1.520	3-(N-isopropilo-N-metil-amino)-propilo	-F
1.521	3-(N-isopropilo-N-metil-amino)-propilo	-OCH ₃
1.522	3-(N-isopropilo-N-metil-amino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.523	3-(N-isopropilo-N-metil-amino)-propel	-Cl
1.524	3-(N-isopropilo-N-metil-amino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.525	3-(N-isopropilo-N-metilamino)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.526	3-(N-isopropilo-N-metil-amino)-propilo	trifluorometilo
1.527	3-(N-isopropilo-N-metil-amino)-propilo	difluorometoxi
1.528	3-(N-isopropilo-N-metil-amino)-propilo	trifluorometoxi
1.529	3-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	-CH ₃
1.530	3-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	-Br
1.531	3-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	-F
1.532	3-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	-OCH ₃
1.533	3-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.534	3-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	-Cl
1.535	3-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.536	3-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.537	3-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	trifluorometilo
1.538	3-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	difluorometoxi
1.539	3-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	trifluorometoxi
1.540	3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	-CH ₃
1.541	3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	-Br
1.542	3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	-F
1.543	3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	-OCH ₃
1.544	3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.545	3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	-Cl
1.546	3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.547	3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.548	3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	trifluorometilo
1.549	3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	difluorometoxi
1.550	3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-propilo	trifluorometoxi
1.551	3-(4-metil-piperidin-1-il)-propilo	-CH ₃

ES 2 610 596 T3

1.552	3-(4-metil)-piperidin-1-il)-propilo	-Br
1.553	3-(4-metil)-piperidin-1-il)-propilo	-F
1.554	3-(4-metil)-piperidin-1-il)-propilo	-OCH ₃
1.555	3-(4-metil)-piperidin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.566	3-(4-metil)-piperidin-1-il)-propilo	-Cl
1.557	3-(4-metil)-piperidin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.558	3-(4-metil)-piperidin-1-il)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.559	3-(4-metil)-piperidin-1-il)-propilo	trifluorometilo
1.560	3-(4-metil)-piperidin-1-il)-propilo	difluorometoxi
1.561	3-(4-metil)-piperidin-1-il)-propilo	trifluorometoxi
1.562	3-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	-CH ₃
1.563	3-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	-Br
1.564	3-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	-F
1.565	3-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	-OCH ₃
1.566	3-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.567	3-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	-Cl
1.568	3-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.569	3-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	ciclopropilmetoxi
1.570	3-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	trifluorometilo
1.571	3-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	difluorometoxi
1.572	3-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	trifluorometoxi
1.573	3-[N-(2-metoxietyl)-amino]-propilo	-CH ₃
1.574	3-[N-(2-metoxietyl)-amino]-propilo	-Br
1.575	3-[N-(2-metoxietyl)-amino]-propilo	-F
1.576	3-[N-(2-metoxietyl)-amino]-propilo	-OCH ₃
1.577	3-[N-(2-metoxietyl)-amino]-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.578	3-[N-(2-metoxietyl)-amino]-propilo	-Cl
1.579	3-[N-(2-metoxietyl)-amino]-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.580	3-[N-(2-metoxietyl)-amino]-propilo	ciclopropilmetoxi
1.581	3-[N-(2-metoxietyl)-amino]-propilo	trifluorometilo
1.582	3-[N-(2-metoxietyl)-amino]-propilo	difluorometoxi
1.583	3-[N-(2-metoxietyl)-amino]-propilo	trifluorometoxi
1.584	3-(tercbutilamino)-propilo	-CH ₃
1.585	3-(tercbutilamino)-propilo	-Br
1.586	3-(tercbutilamino)-propilo	-F
1.587	3-(tercbutilamino)-propilo	-OCH ₃
1.588	3-(tercbutilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.589	3-(tercbutilamino)-propilo	-Cl
1.590	3-(tercbutilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.591	3-(tercbutilamino)-propilo	ciclopropometoxi
1.592	3-(tercbutilamino)-propilo	trifluorometilo
1.593	3-(tercbutilamino)-propilo	difluorometoxi
1.594	3-(tercbutilamino)-propilo	trifluorometoxi
1.595	3-(alilamino)-propilo	-CH ₃
1.596	3-(alilamino)-propilo	-Br
1.597	3-(alilamino)-propilo	-F
1.598	3-(alilamino)-propilo	-OCH ₃
1.599	3-(alilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.600	3-(alilamino)-propilo	-Cl
1.601	3-(alilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.602	3-(alilamino)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.603	3-(alilamino)-propilo	trifluorometilo
1.604	3-(alilamino)-propilo	difluorometoxi
1.605	3-(alilamino)-propilo	trifluorometoxi
1.606	3-(propargilamino)-propilo	-CH ₃
1.607	3-(propargilamino)-propilo	-Br
1.608	3-(propargilamino)-propilo	-F
1.609	3-(propargilamino)-propilo	-OCH ₃
1.610	3-(propargilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.611	3-(propargilamino)-propilo	-Cl
1.612	3-(propargilamino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.613	3-(propargilamino)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.614	3-(propargilamino)-propilo	trifluorometilo

ES 2 610 596 T3

1.615	3-(propargilamino)-propilo	difluorometoxi
1.616	3-(propargilamino)-propilo	trifluorometoxi
1.617	3-(N-alil-N-metil-amino)-propilo	-CH ₃
1.618	3-(N-alil-N-metil-amino)-propilo	-Br
1.619	3-(N-alil-N-metil-amino)-propilo	-F
1.620	3-(N-alil-N-metil-amino)-propilo	-OCH ₃
1.621	3-(N-alil-N-metil-amino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.622	3-(N-alil-N-metil-amino)-propilo	-Cl
1.623	3-(N-alil-N-metil-amino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.624	3-(N-alil-N-metil-amino)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.625	3-(N-alil-N-metil-amino)-propilo	trifluorometilo
1.626	3-(N-alil-N-metil-amino)-propilo	difluorometoxi
1.627	3-(N-alil-N-metil-amino)-propilo	trifluorometoxi
1.628	3-(N-metil-N-propargil-amino)-propilo	-CH ₃
1.629	3-(N-metil-N-propargil-amino)-propilo	-Br
1.630	3-(N-metil-N-propargil-amino)-propilo	-F
1.631	3-(N-metil-N-propargil-amino)-propilo	-OCH ₃
1.632	3-(N-metil-N-propargil-amino)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.633	3-(N-metil-N-propargil-amino)-propilo	-Cl
1.634	3-(N-metil-N-propargil-amino)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.635	3-(N-metil-N-propargil-amino)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.636	3-(N-metil-N-propargil-amino)-propilo	trifluorometilo
1.637	3-(N-metil-N-propargil-amino)-propilo	difluorometoxi
1.638	3-(N-metil-N-propargil-amino)-propilo	trifluorometoxi
1.639	3-[N-(2-hidroxietyl)-N-metil-amino]-propilo	-CH ₃
1.640	3-[N-(2-hidroxietyl)-N-metil-amino]-propilo	-Br
1.641	3-[N-(2-hidroxietyl)-N-metilamino]-propilo	-F
1.642	3-[N-(2-hidroxietyl)-N-metilamino]-propilo	-OCH ₃
1.643	3-[N-(2-hidroxietyl)-N-metilamino]-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.644	3-[N-(2-hidroxietyl)-N-metilamino]-propilo	-Cl
1.645	3-[N-(2-hidroxietyl)-N-metilamino]-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.646	3-[N-(2-hidroxietyl)-N-metilamino]-propilo	ciclopropilmetoxi
1.647	3-[N-(2-hidroxietyl)-N-metilamino]-propilo	trifluorometilo
1.648	3-[N-(2-hidroxietyl)-N-metilamino]-propilo	difluorometoxi
1.649	3-[N-(2-hidroxietyl)-N-metilamino]-propilo	trifluorometoxi
1.650	3-[N-(2-metoxietyl)-N-metilamino]-propilo	-CH ₃
1.651	3-[N-(2-metoxietyl)-N-metilamino]-propilo	-Br
1.652	3-[N-(2-metoxietyl)-N-metilamino]-propilo	-F
1.653	3-[N-(2-metoxietyl)-N-metilamino]-propilo	-OCH ₃
1.654	3-[N-(2-metoxietyl)-N-metilamino]-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.655	3-[N-(2-metoxietyl)-N-metilamino]-propilo	-Cl
1.656	3-[N-(2-metoxietyl)-N-metilamino]-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.657	3-[N-(2-metoxietyl)-N-metilamino]-propilo	ciclopropilmetoxi
1.658	3-[N-(2-metoxietyl)-N-metilamino]-propilo	trifluorometilo
1.659	3-[N-(2-metoxietyl)-N-metilamino]-propilo	difluorometoxi
1.660	3-[N-(2-metoxietyl)-N-metilamino]-propilo	trifluorometoxi
1.661	3-[N-etil-N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	-CH ₃
1.662	3-[N-etil-N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	-Br
1.663	3-[N-etil-N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	-F
1.664	3-[N-etil-N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	-OCH ₃
1.665	3-[N-etil-N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.666	3-[N-etil-N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	-Cl
1.667	3-[N-etil-N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.668	3-[N-etil-N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	ciclopropilmetoxi
1.669	3-[N-etil-N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	trifluorometilo
1.670	3-[N-etil-N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	difluorometoxi
1.671	3-[N-etil-N-(2-hidroxietyl)-amino]-propilo	trifluorometoxi
1.672	3-[N-etil-N-(2-metoxietyl)-amino]-propilo	-CH ₃
1.673	3-[N-etil-N-(2-metoxietyl)-amino]-propilo	-Br
1.674	3-[N-etil-N-(2-metoxietyl)-amino]-propilo	-F
1.675	3-[N-etil-N-(2-metoxietyl)-amino]-propilo	-OCH ₃
1.676	3-[N-etil-N-(2-metoxietyl)-amino]-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.677	3-[N-etil-N-(2-metoxietyl)-amino]-propilo	-Cl

ES 2 610 596 T3

1.678	3-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.679	3-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-propilo	ciclopropilmetoxi
1.680	3-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-propilo	trifluorometilo
1.681	3-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-propilo	difluorometoxi
1.682	3-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-propilo	trifluorometoxi
1.683	3-(piperidin-1-il)-propilo	-CH ₃
1.684	3-(piperidin-1-il)-propilo	-Br
1.685	3-(piperidin-1-il)-propilo	-F
1.686	3-(piperidin-1-il)-propilo	-OCH ₃
1.687	3-(piperidin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.688	3-(piperidin-1-il)-propilo	-Cl
1.689	3-(piperidin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.690	3-(piperidin-1-il)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.691	3-(piperidin-1-il)-propilo	trifluorometilo
1.692	3-(piperidin-1-il)-propilo	difluorometoxi
1.693	3-(piperidin-1-il)-propilo	trifluorometoxi
1.694	3-(homopiperidin-1-il)-propilo	-CH ₃
1.695	3-(homopiperidin-1-il)-propilo	-Br
1.696	3-(homopiperidin-1-il)-propilo	-F
1.697	3-(homopiperidin-1-il)-propilo	-OCH ₃
1.698	3-(homopiperidin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.699	3-(homopiperidin-1-il)-propilo	-Cl
1.700	3-(homopiperidin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.701	3-(homopiperidin-1-il)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.702	3-(homopiperidin-1-il)-propilo	trifluorometilo
1.703	3-(homopiperidin-1-il)-propilo	difluorometoxi
1.704	3-(homopiperidin-1-il)-propilo	trifluorometoxi
1.705	3-(homopiperidin-1-il)-propilo	-CH ₃
1.706	3-(2,5-dihidropirrol-1-il)-propilo	-Br
1.707	3-(2,5-dihidropirrol-1-il)-propilo	-F
1.708	3-(2,5-dihidropirrol-1-il)-propilo	-OCH ₃
1.709	3-(2,5-dihidropirrol-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.710	3-(2,5-dihidropirrol-1-il)-propilo	-Cl
1.711	3-(2,5-dihidropirrol-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.712	3-(2,5-dihidropirrol-1-il)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.713	3-(2,5-dihidropirrol-1-il)-propilo	trifluorometilo
1.714	3-(2,5-dihidropirrol-1-il)-propilo	difluorometoxi
1.715	3-(2,5-dihidropirrol-1-il)-propilo	trifluorometoxi
1.716	3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-propilo	-CH ₃
1.717	3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-propilo	-Br
1.718	3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-propilo	-F
1.719	3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-propilo	-OCH ₃
1.720	3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₃
1.721	3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-propilo	-Cl
1.722	3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-propilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.723	3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-propilo	ciclopropilmetoxi
1.724	3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-propilo	trifluorometilo
1.725	3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-propilo	difluorometoxi
1.726	3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-propilo	trifluorometoxi
1.727	2-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-etilo	-CH ₃
1.728	2-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-etilo	-Br
1.729	2-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-etilo	-F
1.730	2-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-etilo	-OCH ₃
1.731	2-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.732	2-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-etilo	-Cl
1.733	2-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.734	2-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-etilo	ciclopropilmetoxi
1.735	2-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-etilo	trifluorometilo
1.736	2-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-etilo	difluorometoxi
1.737	2-[N-(2-hidroxietyl)-amino]-etilo	trifluorometoxi
1.738	2-[N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	-CH ₃
1.739	2-[N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	-Br
1.740	2-[N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	-F

ES 2 610 596 T3

1.741	2-[N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	-OCH ₃
1.742	2-[N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.743	2-[N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	-Cl
1.744	2-[N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.745	2-[N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	ciclopropilmetoxi
1.746	2-[N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	trifluorometilo
1.747	2-[N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	difluorometoxi
1.748	2-[N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	trifluorometoxi
1.749	2-(tercbutilamino)-etilo	-CH ₃
1.750	2-(tercbutilamino)-etilo	-Br
1.751	2-(tercbutilamino)-etilo	-F
1.752	2-(tercbutilamino)-etilo	-OCH ₃
1.753	2-(tercbutilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.754	2-(tercbutilamino)-etilo	-Cl
1.755	2-(tercbutilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.756	2-(tercbutilamino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.757	2-(tercbutilamino)-etilo	trifluorometilo
1.758	2-(tercbutilamino)-etilo	difluorometoxi
1.759	2-(tercbutilamino)-etilo	trifluorometoxi
1.760	2-(alilamino)-etilo	-CH ₃
1.761	2-(alilamino)-etilo	-Br
1.762	2-(alilamino)-etilo	-F
1.763	2-(alilamino)-etilo	-OCH ₃
1.764	2-(alilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.765	2-(alilamino)-etilo	-Cl
1.766	2-(alilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.767	2-(alilamino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.768	2-(alilamino)-etilo	trifluorometilo
1.769	2-(alilamino)-etilo	difluorometoxi
1.770	2-(alilamino)-etilo	trifluorometoxi
1.771	2-(propargilamino)-etilo	-CH ₃
1.772	2-(propargilamino)-etilo	-Br
1.773	2-(propargilamino)-etilo	-F
1.774	2-(propargilamino)-etilo	-OCH ₃
1.775	2-(propargilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.776	2-(propargilamino)-etilo	-Cl
1.777	2-(propargilamino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.778	2-(propargilamino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.779	2-(propargilamino)-etilo	trifluorometilo
1.780	2-(propargilamino)-etilo	difluorometoxi
1.781	2-(propargilamino)-etilo	trifluorometoxi
1.782	2-(N-alil-N-metil-amino)-etilo	-CH ₃
1.783	2-(N-alil-N-metil-amino)-etilo	-Br
1.784	2-(N-alil-N-metil-amino)-etilo	-F
1.785	2-(N-alil-N-metil-amino)-etilo	-OCH ₃
1.786	2-(N-alil-N-metil-amino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.787	2-(N-alil-N-metil-amino)-etilo	-Cl
1.788	2-(N-alil-N-metil-amino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.789	2-(N-alil-N-metil-amino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.790	2-(N-alil-N-metil-amino)-etilo	trifluorometilo
1.791	2-(N-alil-N-metil-amino)-etilo	difluorometoxi
1.792	2-(N-alil-N-metil-amino)-etilo	trifluorometoxi
1.793	2-(N-metil-N-propargil-amino)-etilo	-CH ₃
1.794	2-(N-metil-N-propargil-amino)-etilo	-Br
1.795	2-(N-metil-N-propargil-amino)-etilo	-F
1.796	2-(N-metil-N-propargil-amino)-etilo	-OCH ₃
1.797	2-(N-metil-N-propargil-amino)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.798	2-(N-metil-N-propargil-amino)-etilo	-Cl
1.799	2-(N-metil-N-propargil-amino)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.800	2-(N-metil-N-propargil-amino)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.801	2-(N-metil-N-propargil-amino)-etilo	trifluorometilo
1.802	2-(N-metil-N-propargil-amino)-etilo	difluorometoxi
1.803	2-(N-metil-N-propargil-amino)-etilo	trifluorometoxi

ES 2 610 596 T3

1.804	2-[N-(2-hidroxietil)-N-metil-amino]-etilo	-CH ₃
1.805	2-[N-(2-hidroxietil)-N-metil-amino]-etilo	-Br
1.806	2-[N-(2-hidroxietil)-N-metil-amino]-etilo	-F
1.807	2-[N-(2-hidroxietil)-N-metil-amino]-etilo	-OCH ₃
1.808	2-[N-(2-hidroxietil)-N-metil-amino]-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.809	2-[N-(2-hidroxietil)-N-metil-amino]-etilo	-Cl
1.810	2-[N-(2-hidroxietil)-N-metil-amino]-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.811	2-[N-(2-hidroxietil)-N-metil-amino]-etilo	ciclopropilmetoxi
1.812	2-[N-(2-hidroxietil)-N-metil-amino]-etilo	trifluorometilo
1.813	2-[N-(2-hidroxietil)-N-metil-amino]-etilo	difluorometoxi
1.814	2-[N-(2-hidroxietil)-N-metil-amino]-etilo	trifluorometoxi
1.815	2-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-etilo	-CH ₃
1.816	2-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-etilo	-Br
1.817	2-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-etilo	-F
1.818	2-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-etilo	-OCH ₃
1.819	2-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.820	2-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-etilo	-Cl
1.821	2-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.822	2-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-etilo	ciclopropilmetoxi
1.823	2-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-etilo	trifluorometilo
1.824	2-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-etilo	difluorometoxi
1.825	2-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-etilo	trifluorometoxi
1.826	2-[N-etil-N-(2-hidroxietil)-amino]-etilo	-CH ₃
1.827	2-[N-etil-N-(2-hidroxietil)-amino]-metilo	-Br
1.828	2-[N-etil-N-(2-hidroxietil)-amino]-etilo	-F
1.829	2-[N-etil-N-(2-hidroxietil)-amino]-etilo	-OCH ₃
1.830	2-[N-etil-N-(2-hidroxietil)-amino]-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.831	2-[N-etil-N-(2-hidroxietil)-amino]-etilo	-Cl
1.832	2-[N-etil-N-(2-hidroxietil)-amino]-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.833	2-[N-etil-N-(2-hidroxietil)-amino]-etilo	ciclopropilmetoxi
1.834	2-[N-etil-N-(2-hidroxietil)-amino]-etilo	trifluorometilo
1.835	2-[N-etil-N-(2-hidroxietil)-amino]-etilo	difluorometoxi
1.836	2-[N-etil-N-(2-hidroxietil)-amino]-etilo	trifluorometoxi
1.837	2-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	-CH ₃
1.838	2-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	-Br
1.839	2-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	-F
1.840	2-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	-OCH ₃
1.841	2-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.842	2-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	-Cl
1.843	2-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.844	2-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	ciclopropilmetoxi
1.845	2-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	trifluorometilo
1.846	2-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	difluorometoxi
1.847	2-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-etilo	trifluorometoxi
1.848	2-(piperidin-1-il)-etilo	-CH ₃
1.849	2-(piperidin-1-il)-etilo	-Br
1.850	2-(piperidin-1-il)-etilo	-F
1.851	2-(piperidin-1-il)-etilo	-OCH ₃
1.852	2-(piperidin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.853	2-(piperidin-1-il)-etilo	-Cl
1.854	2-(piperidin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.855	2-(piperidin-1-il)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.856	2-(piperidin-1-il)-etilo	trifluorometilo
1.857	2-(piperidin-1-il)-etilo	difluorometoxi
1.858	2-(piperidin-1-il)-etilo	trifluorometoxi
1.859	2-(homopiperidin-1-il)-etilo	-CH ₃
1.860	2-(homopiperidin-1-il)-etilo	-Br
1.861	2-(homopiperidin-1-il)-etilo	-F
1.862	2-(homopiperidin-1-il)-etilo	-OCH ₃
1.863	2-(homopiperidin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.864	2-(homopiperidin-1-il)-etilo	-Cl
1.865	2-(homopiperidin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.866	2-(homopiperidin-1-il)-etilo	ciclopropilmetoxi

1.867	2-(homopiperidin-1-il)-etilo	trifluorometilo
1.868	2-(homopiperidin-1-il)-etilo	difluorometoxi
1.869	2-(homopiperidin-1-il)-etilo	trifluorometoxi
1.870	2-(2,5-dihidropirrol-1-il)-etilo	-CH ₃
1.871	2-(2,5-dihidropirrol-1-il)-etilo	-Br
1.872	2-(2,5-dihidropirrol-1-il)-etilo	-F
1.873	2-(2,5-dihidropirrol-1-il)-etilo	-OCH ₃
1.874	2-(2,5-dihidropirrol-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.875	2-(2,5-dihidropirrol-1-il)-etilo	-Cl
1.876	2-(2,5-dihidropirrol-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.877	2-(2,5-dihidropirrol-1-il)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.878	2-(2,5-dihidropirrol-1-il)-etilo	trifluorometilo
1.879	2-(2,5-dihidropirrol-1-il)-etilo	difluorometoxi
1.880	2-(2,5-dihidropirrol-1-il)-etilo	trifluorometoxi
1.881	2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-etilo	-CH ₃
1.882	2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-etilo	-Br
1.883	2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-etilo	-F
1.884	2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-etilo	-OCH ₃
1.885	2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₃
1.886	2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-etilo	-Cl
1.887	2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-etilo	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
1.888	2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-etilo	ciclopropilmetoxi
1.889	2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-etilo	trifluorometilo
1.890	2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-etilo	difluorometoxi
1.891	2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-etilo	trifluorometoxi

Otras formas de realización de la invención

5 La presente invención también se refiere a productos intermedios (incluyendo sus sales, estereoisómeros y sales de estos estereoisómeros), a métodos y procedimientos, que se describen en la presente memoria y que son útiles en la síntesis de compuestos según esta invención. De este modo, la presente invención también se refiere a procedimientos descritos en la presente memoria para preparar compuestos según esta invención, procedimientos los cuales comprenden una o más etapas de convertir y/o hacer reaccionar los productos intermedios mencionados con las parejas de reacción apropiadas en condiciones como se describen en la presente memoria.

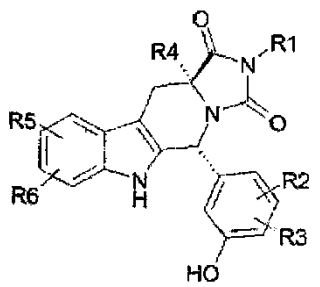
10 La invención se refiere además a un procedimiento para preparar compuestos intermedios enantioméricamente puros (estereoméricamente puros) de fórmula la que comprende las etapas a) y b) y c) y d).

15 La invención se refiere además a un procedimiento para preparar compuestos intermedios enantioméricamente puros (estereoméricamente puros) de fórmula la que comprende las etapas c) y d).

La invención se refiere además a un procedimiento para preparar compuestos enantioméricamente puros (estereoméricamente puros) de fórmula la que comprende las etapas c) y d) y e).

20 La invención se refiere además a un procedimiento para preparar compuestos enantioméricamente puros (estereoméricamente puros) de fórmula la que comprende las etapas c) y d) y e) y f).

25 En una forma de realización adicional, la presente invención comprende igualmente un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I



en la que

30 R1 es alquilo de C2-7 sustituido con -N(R11)R112, en el que

R111 es alquilo de C1-4, alqueno de C2-4, alquino de C2-4, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-alquilo de C1-4, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4, 1N-(alquil C1-4)-pirazolilo, 1N-(H)-pirazolilo, isoxazolilo, o alquilo de C1-4 completa o parcialmente sustituido con flúor,

5 R112 es hidrógeno, alquilo de C1-4, cicloalquilo de C3-7, o cicloalquil C3-7-alquilo de C1-4,
o R111 y R112, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo Het, en el que
10 Het es piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-oxo-tiomorfolin-4-ilo, S,S-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidín-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, 4N-(R113)-piperazin-1-ilo, 4N-(R113)-homopiperazin-1-ilo, 2,5-dihidro-pirrol-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, triazol-1-ilo, o tetrazol-1-ilo, en el que

15 R113 es hidrógeno, alquilo de C1-4, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, amidino, o alquilo de C1-4 completa o parcialmente sustituido con flúor,
en el que dicho Het puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de flúor y alquilo de C1-4,

20 R2 es hidrógeno, alquilo de C1-4, halógeno, trifluorometilo, alcoxi de C1-4 o hidroxilo,

R3 es hidrógeno, alquilo de C1-4, halógeno, trifluorometilo o alcoxi de C1-4,

25 R4 es alquilo de C1-4, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-alquilo de C1-4,

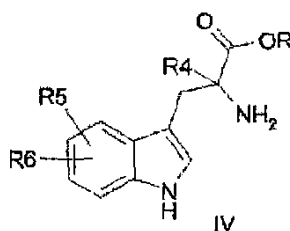
R5 es alquilo de C1-4, halógeno, alcoxi de C1-4, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, fenil-alcoxi de C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi de C2-4, hidroxialcoxi de C2-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-alcoxi de C1-4, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor,

30 R6 es hidrógeno, alquilo de C1-4 o halógeno,

y las sales de estos compuestos,

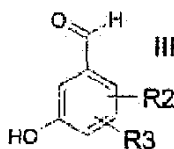
35 procedimiento el cual comprende las etapas de

b) proporcionar un derivado de triptófano de fórmula IV,

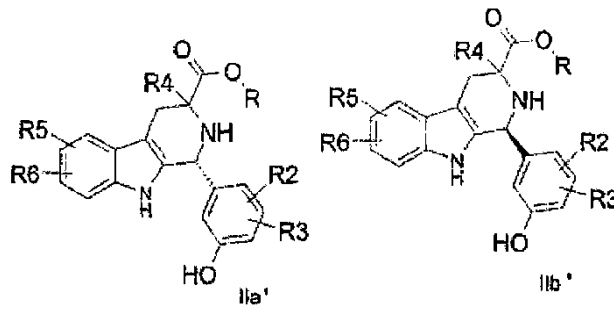


40 en la que R es metilo o etilo y R4, R5, R6 son como se definen anteriormente,

b) reacción de Pictet Spengler de los compuestos de fórmula IV con 3-hidroxibenzaldehído de fórmula III,



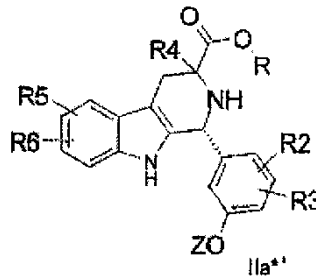
45 en la que R2, R3 son como se definen anteriormente, para obtener una mezcla de compuestos de fórmulas IIa' y IIb',



en las que R, R2, R3, R4, R5, R6 son como se definen anteriormente,

5 separar los compuestos de fórmulas IIa' y IIb' para obtener compuestos de fórmula IIa',

c) proteger los compuestos de fórmula IIa' en el resto 3-hidroxifenílico con un agente sililante, o añadiendo un grupo acetilo, trifluoroacetilo, bencilo o tritilo al grupo hidroxilo para obtener compuestos de fórmula IIa**,

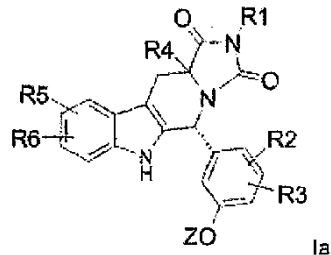


10

en la que R, R2, R3, R4, R5, R6 son como se definen anteriormente y Z es un grupo protector,

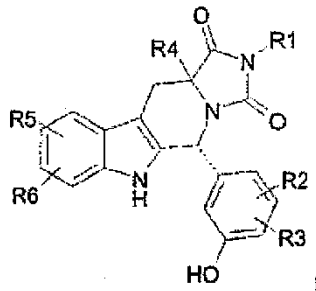
15

d) heterociclar los compuestos de fórmula IIa** o los compuestos de fórmula IIa' por medio de isocianato R1-N=C=O preparado in situ añadiendo una mezcla de reacción de carbonildiimidazol y una amina R1NH₂ en un disolvente, para obtener compuestos de fórmula Ia',



20

en la que R1-R6 y Z son como se definen anteriormente, o para obtener compuestos de fórmula I',



25

e) desproteger el resto 3-hidroxifenílico de compuestos de fórmula Ia' para obtener los compuestos de fórmula I',

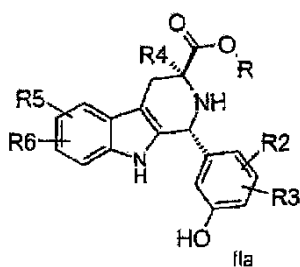
f) separar los compuestos de fórmula I de los compuestos de fórmula I',

g) convertir opcionalmente los compuestos de fórmula I en sales,

en el que, en la etapa d), el disolvente es una mezcla de acetonitrilo/tolueno, con lo que la mezcla de reacción de carbonildiimidazol y la amina R1NH₂ se añade a los compuestos de fórmula IIa* o a los compuestos de fórmula IIa en alrededor de 1 a alrededor de 4 horas y la temperatura de reacción se incrementa continuamente desde alrededor de 55 hasta alrededor de 105°C separando mediante destilación el acetonitrilo, o, en la etapa d), el disolvente es tolueno puro, con lo que la mezcla de reacción de carbonildiimidazol y la amina R1NH₂ se añade a los compuestos de fórmula IIa* o a los compuestos de fórmula IIa en alrededor de 5 a alrededor de 20 horas, preferentemente en alrededor de 8 a alrededor de 12 horas, en condiciones isotermas a la temperatura óptima de activación de alrededor de 100-105°C.

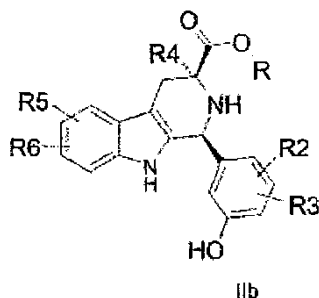
10 Productos intermedios

Se describen además los compuestos intermedios clave de fórmula IIa



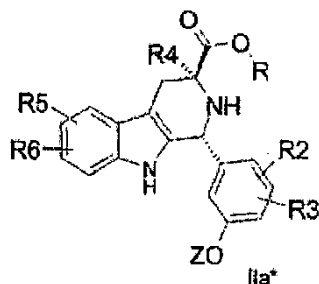
15 en la que R y R2-R6 son como se definen anteriormente.

Se describen además los compuestos intermedios clave de fórmula IIb



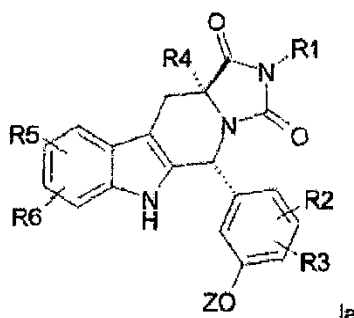
20 en la que R y R2-R6 son como se definen anteriormente.

Se describen además compuestos intermedios de fórmula IIa*



en la que R y R2-R6 y Z son como se definen anteriormente.

30 Se describen además los compuestos intermedios clave de fórmula la



en la que R1-R6 y Z son como se definen anteriormente

5 Utilidad comercial

Los compuestos según la presente invención tienen propiedades farmacológicas valiosas que los hacen comercialmente aplicables. De este modo, por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden actuar como inhibidores de la cinesina mitótica Eg5, y se espera que estos compuestos sean comercialmente aplicables en la terapia de enfermedades sensibles a la inhibición de esta cinesina, tales como, por ejemplo, aquellas enfermedades mencionadas en el documento WO2007/096393 en la página 235. También, por ejemplo, los compuestos según esta invención pueden presentar actividad dependiente del ciclo celular, antiproliferativa y/o inductora de la apoptosis.

15 El uso comercial se describe con detalle en el documento WO2007/096393.

Ejemplo

Ejemplo 1

20 Etapas a) de reacción: Preparación de derivado de triptófano enantioméricamente puro IVa

Ejemplo 1a

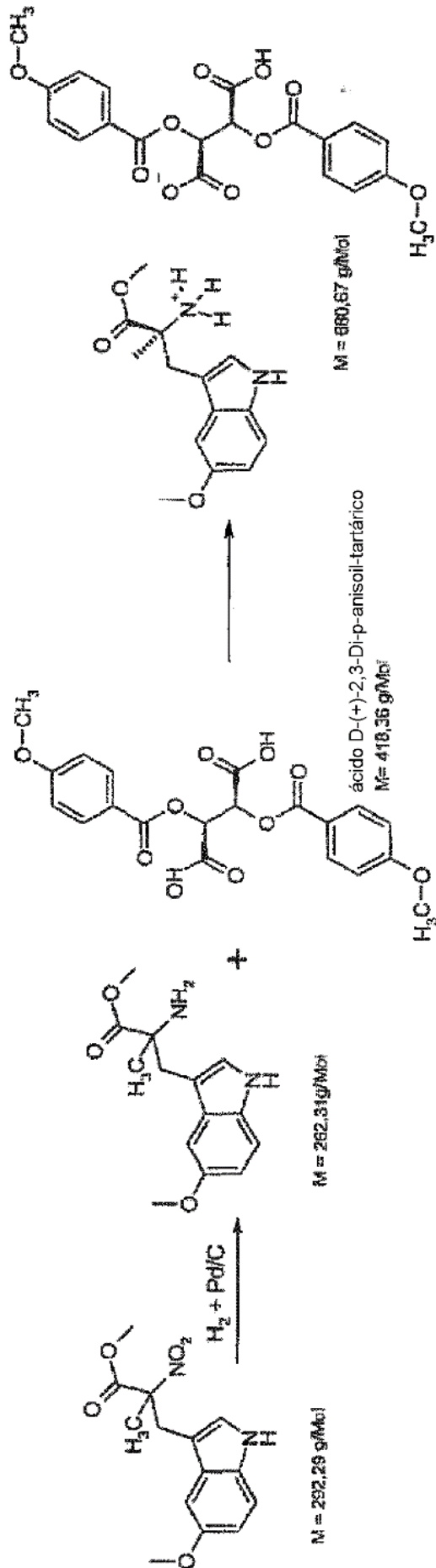
25 Nitrorreducción de éster metílico del ácido α -metil- α -nitro-3-(5-metoxi-1H-indolil)-propiónico

Un reactor con atmósfera inerte se carga con 5,00 kg de éster metílico del ácido α -metil- α -nitro-3-(5-metoxi-1H-indolil)-propiónico, 40 l de metanol y 0,500 kg de paladio sobre carbón, 10% (Pd: Degussa E101NW), y la mezcla de reacción se calienta hasta 55-65°C con agitación.

30 El reactor se somete a presión con hidrógeno gaseoso hasta 3,5-5,0 bares, con agitación intensa.

La hidrogenación se lleva a cabo a un intervalo de temperatura y presión dado hasta que no se detecta más captación de hidrógeno. La suspensión se puede agitar toda la noche a 55-65°C.

35 Para terminar la conversión, la mezcla de reacción se agita durante 1,5-3,0 h a una presión de hidrógeno de 4,0-5,0 bares. La suspensión caliente (40-60°C) se filtra, y el residuo se lava con 15 l de etanol precalentado (40-60°C). Se separan por destilación a vacío a 40-55°C 34-36 litros de los filtrados combinados. Después, se añaden 60 l de etanol a la disolución precalentada (40-55°C). A vacío, se separan por destilación 19-21 l de disolvente a 40-55°C.
40 La mezcla residual se calienta hasta 60-67°C en un reactor agitado A, listo para uso para el procedimiento de resolución, descrito más abajo.



Ejemplo 1b

Resolución de enantiómeros de éster metílico del ácido (R,S)-2-amino-3-(5-metoxi-1H-indolil)-2-metil-propiónico vía formación de sal diastereomérica con ácido D-(+)-(S,S)-di-p-anisoil-tartárico

5 En un segundo reactor B, purgado con nitrógeno, se disuelven 5,4 kg (0,75 equivalentes) de ácido D-(+)-(S,S)-di-p-anisoil-tartárico (D-DATA) en una mezcla de 9 l de etanol y 44 l de acetato de 2-propilo. Si es necesario, la mezcla agitada se calienta hasta 30-40°C para terminar la disolución. La primera mitad de esta disolución precalentada se añade al reactor B con agitación, durante 40-80 min., manteniendo la temperatura en el reactor A en el intervalo de 10 60-67°C. La segunda mitad de la disolución de D-DATA precalentada se añade con agitación en 2,5-4,0 horas, manteniendo la temperatura del reactor a 60-67°C. La cristalización comienza normalmente durante la adición de la segunda mitad de la disolución de DATA. La mezcla de reacción se enfría hasta 15-25°C en 2-20 h. La suspensión obtenida se puede agitar hasta 5 d sin cambio de pureza de la sal diastereomérica aislada.

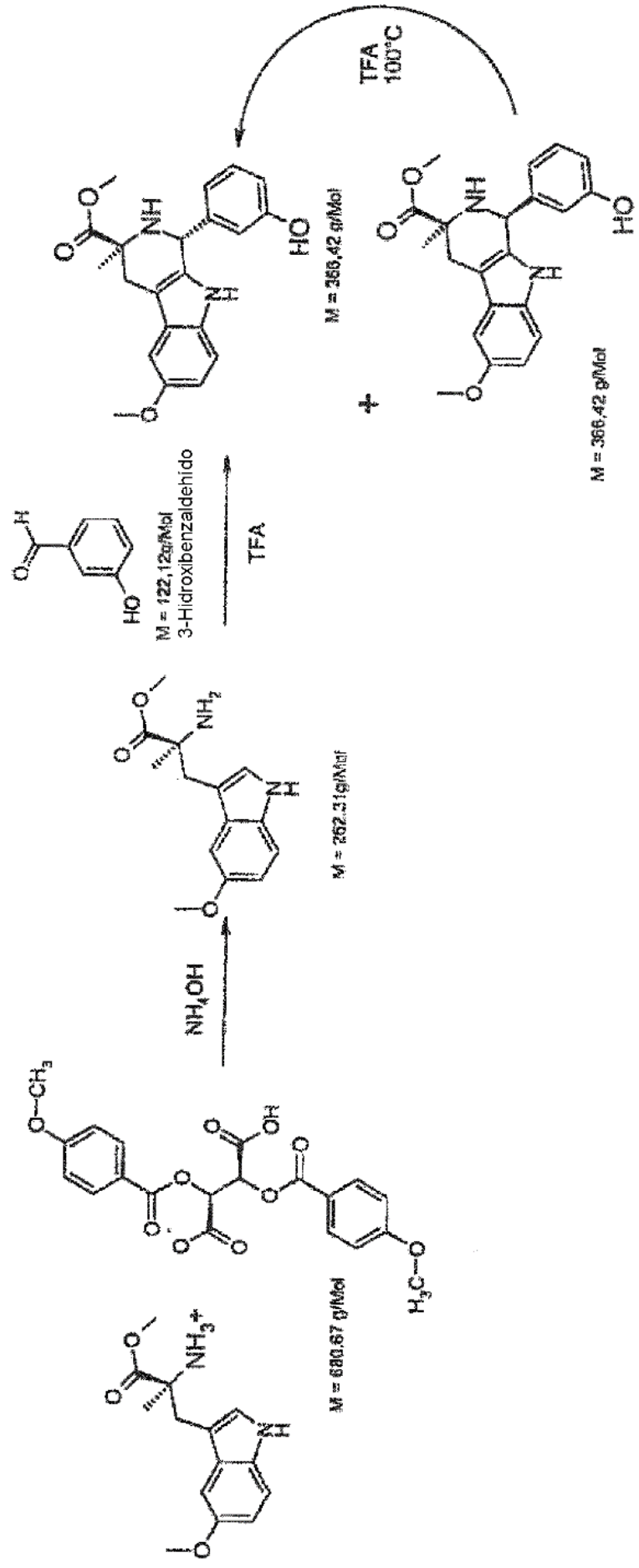
15 La suspensión se enfría adicionalmente hasta 7-15°C en 0,5-2,0 h, y la agitación se continúa durante 1-3 h y la fase sólida se aísla en una centrifugadora, se lava con 10-13 l de una mezcla (3:2) de etanol y acetato de 2-propilo, y se seca a vacío a 50°C. Rendimiento: 4,9 +/- 1,2 kg.

20 Caracterización del producto seco aislado: pérdida de secado < 1,0%, identidad correcta mediante RMN y HPLC, p.f.: 191°C (descomp.), pureza óptica: > 96 ee mediante HPLC quiral, rotación óptica: $[\alpha]_{20D} + 120^{\circ} \pm 2^{\circ}$.

Ejemplo 2

25 Liberación de éster metílico del ácido α -metil- α -amino-3-(5-metoxi-1H-indolil)-propiónico ópticamente puro a partir de su sal de D-DATA y ciclación de Pictet Spengler para preparar el intermedio clave ópticamente activo IIa

30 La liberación del éster metílico del ácido α -metil- α -amino-3-(5-metoxi-1H-indolil)-propiónico ópticamente puro a partir de su sal de D-DATA está conectada con la reacción de Pictet-Spengler subsiguiente, debido al hecho de que el derivado de triptófano enantioméricamente puro no es cristalino (en contraste con la mezcla racémica) sino ceroso, y de este modo no es fácil de manipular en forma pura. Por lo tanto, el aminoéster libre se manipula como disolución en tolueno.



Un reactor con atmósfera inerte se carga con 5,00 kg de éster metílico del ácido α -metil- α -amino-3-(5-metoxi-1H-indolil)-propiónico, 12 l de agua pura y 22 l de acetato de etilo. Se añaden 1,9 kg (3,8 equiv.) de disolución de amoníaco acuoso (25%) en 10-30 min. con agitación a 15-25°C. La disolución bifásica transparente se agita durante 20-40 min. a 15-25°C.

5 La agitación se descontinúa durante > 15 min. a 15-25°C para permitir la separación de fases.

10 La fase inferior (acuosa) se basifica nuevamente con 0,35 kg (0,7 equiv.) de disolución de amoníaco acuoso (25%), y se extrae nuevamente con 10 l de acetato de etilo con agitación durante 5-15 min. La agitación se descontinúa para la separación de fases. Las fases orgánicas combinadas se calientan hasta 50-65°C a vacío con agitación para separar por destilación 23-25 l de acetato de etilo.

15 El intercambio de disolvente se logra añadiendo 25 l de tolueno al reactor a 50-65°C y separando por destilación 14-16 l a vacío a 55-75°C. Esta codestilación se repite una segunda vez mediante adición de 10 l de tolueno y destilación de 9-10 l a 55-75°C a vacío, y la disolución se usa directamente en la siguiente etapa.

Etapa b) de reacción: Ciclación de Pictet-Spengler con 3-hidroxibenzaldehído hasta éster metílico del ácido (+)-(1R,3S)-1-(3-hidroxi-fenil)-6-metoxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-3-carboxílico

20 Se cargan 0,880 kg (0,98 equiv.) de 3-hidroxibenzaldehído y 0,034 kg (0,04 equiv.) de ácido trifluoroacético al reactor, que contiene el éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(5-metoxi-1H-indolil)-2-metil-propiónico ópticamente puro disuelto en tolueno descrito anteriormente, con agitación a 53-61°C. La mezcla de reacción se agita otras 15-24 h a 53-61°C, mientras que el producto de Pictet-Spengler cristaliza de la mezcla de reacción.

25 Control en el procedimiento mediante TLC: < 2% de compuesto de partida éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(5-metoxi-1H-indolil)-2-metil-propiónico. Se añaden 17 l de acetato de etilo a la mezcla de reacción a una temperatura de 30-55°C, que entonces se enfría hasta 20-35°C. La paralización del ácido trifluoroacético se logra mediante adición de 0,48 kg de hidrogenocarbonato de sodio, disuelto en 5 l de agua purificada, y agitando la mezcla bifásica durante 5-20 min. a 20-35°C.

30 La agitación se interrumpe, y la separación de fases se permite durante > 15 min. a 15-25°C. La fase superior, que contiene el producto, se separa y se calienta con agitación hasta 55-75°C. Se separan por destilación 16-18 l de disolvente a vacío. El intercambio de disolvente se logra añadiendo 20 l de tolueno y separando por destilación 11-12 l de disolvente a 70-90°C.

35 La mezcla de reacción se calienta adicionalmente a 100-110°C a reflujo con agitación durante 15-60 min. Para cristalizar completamente el producto de Pictet-Spengler, la mezcla de reacción se enfría hasta 7-15°C en 8-24 h, y se agita durante otra >1 h a 7-15°C antes de centrifugar la suspensión fría. El producto se lava con 4-7 l de tolueno y se seca a vacío a 50°C durante 12-24 h. Rendimiento: 2,0 +/- 0,3 kg (75 +/- 10%).

40 Calidad del producto ensayada mediante RMN, HPLC quiral: > 99,2%, rotación óptica: 53 +/- 2°, pérdida de secado.

45 Se puede obtener una segunda cosecha del licor madre de la etapa de centrifugación mediante isomerización repetida del diastereómero indeseado: el calentamiento de la disolución en tolueno en presencia de ácido trifluoroacético como catalizador hasta 100-110°C con agitación durante 4-5 h y tratamiento extractivo y cristalización como se describe para la primera cosecha produce otros 0,3 +/- 0,1 kg (11 +/- 5%).

Ejemplo 3

50 Etapas 1c) y 1d) de reacción: Sililación del producto de Pictet Spengler y ciclación de hidantoína

Dependiendo de la pureza del carbonildiimidazol disponible usado en la preparación de N,N-DMEDA-imidazolida, el procedimiento descrito anteriormente se puede llevar a cabo de dos formas alternativas:

55 1. Carbonildiimidazol de grado técnico con pureza 90-95%

Disolvente de la reacción: mezcla de acetonitrilo/tolueno para N,N-DMEDA-imidazolida, no completamente soluble en tolueno puro. Adición más rápida de N,N-DMEDA-imidazolida.

60 La temperatura de la reacción aumentó continuamente desde 55-105°C separando mediante destilación el acetonitrilo.

2. Carbonildiimidazol de grado puro con pureza > 97%

65 Disolvente de la reacción: tolueno puro para N,N-DMEDA-imidazolida completamente soluble en tolueno puro. Dosificación lenta, isoterma, de la N,N-DMEDA-imidazolida a la temperatura de activación óptima, es decir, 100-

105°C.

Preparación de (3aS,10R)-2-(2-dimetilaminoetil)-10-(3-hidroxifenil)-6-metoxi-3a-metil-3a,4,9,10-tetrahidro-2,9,10a-triaza-ciclopenta-[b]-fluoren-1,3-diona enantioméricamente pura

5

Ejemplo 3.1

Procedimiento en mezcla de disolventes de tolueno/MeCN, procesamiento por lotes

10 1. Sililación: En un reactor A con atmósfera inerte se suspenden:

15 5,00 kg de éster metílico del ácido (+)-(1R,3S)-1-(3-hidroxi-fenil)-6-metoxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina-3-carboxílico se suspenden en 14 l de acetonitrilo. La mezcla se calienta hasta 45-55°C, dando como resultado una suspensión blanca. A esta temperatura, se añaden 1,70 kg (1,23 eq.) de trietilamina en 30-60 min. con agitación. La línea de dosificación se enjuaga con 2-3 l adicionales de acetonitrilo, y la mezcla de reacción se agita durante 20-40 min. a 45-55°C, mientras que se obtiene una disolución transparente. Después, se añaden 1,80 kg (1,21 eq.) de cloro-trimetilsilano a la mezcla de reacción durante 30-120 min. a 45-55°C, y la línea de dosificación se enjuaga con 2-3 l de acetonitrilo. La mezcla de reacción cambia nuevamente a una disolución blanca. La masa de reacción se agita durante 30-60 min. a 55-65°C, formando una disolución naranja-amarilla.

20

La disolución se puede almacenar toda la noche con agitación a 15-25°C.

2. Preparación de la N,N-DMEDA-imidazolida: En un reactor B con atmósfera inerte se suspenden:

25 4,50 kg (2,03 eq. para Pictet-Spengler) de N,N-carbonildiimidazol en 13 l de acetonitrilo y 5 l de tolueno. Tras enfriar la disolución beis hasta 5-15°C,

se añaden 2,45 kg (2,04 eq.) de N,N-dimetiletilendiamina diluida en 5 l de tolueno en 30-90 min. a 5-25°C a la suspensión de la reacción, que cambia a una disolución transparente al final de la dosificación.

30

3. Ciclación de hidantoína: la disolución de N,N-DMEDA-imidazolida en tolueno/acetonitrilo preparada en el reactor B se dosifica en 1,5-4 h a la temperatura de reacción de 55-80°C a la mezcla de reacción en el reactor A.

La mezcla de reacción se puede almacenar toda la noche sin calentar a 20-50°C con agitación.

35

Para comenzar la reacción, la temperatura del reactor se incrementa hasta aprox. 80°C para separar por destilación 22-25 l de acetonitrilo, mientras que la temperatura de ebullición aumenta continuamente. Se añaden 14 l de tolueno a la mezcla de reacción a 80-100°C, y el disolvente adicional se separa por destilación, hasta que la temperatura del reactor alcanza 100°C. La mezcla de reacción se calienta adicionalmente con agitación durante 8-12 h a 100°C. En el control en el procedimiento: la mezcla de reacción se enfría hasta 80°C para la toma de muestras.

40

HPLC: si el material de partida < 8%, el procesamiento se continúa con el tratamiento. Si el contenido de material de partida es > 8%: la mezcla se agita adicionalmente a 100°C durante 8-12 h, seguido del tratamiento.

45 4. Tratamiento: La mezcla de reacción se enfría hasta 45-55°C, subsiguientemente se añaden 13 l de metiletilcetona y 5 l de agua purificada, y la disolución bifásica se agita a 45-55°C durante 1-2 h. La agitación se interrumpe para permitir la separación de fases a 45-55°C.

50

La fase acuosa (capa inferior) se sumerge en el recipiente, la fase orgánica (capa superior) se lava con una disolución de 0,5 kg de cloruro de sodio en 5 l de agua purificada agitando a 45-55°C durante 10 min., antes de sumergir los lavados acuosos en el recipiente. La fase orgánica se calienta hasta 45-60°C con agitación, y se separan por destilación 18-23 l de disolvente.

55

Añádanse 10 l de metanol a 55-65°C durante 45-120 min.

Si no se obtiene ninguna suspensión diluida, se añaden cristales de siembra para inducir la cristalización.

Después de que ha comenzado la cristalización, la suspensión se agita adicionalmente a 50-60°C durante 30-90 min.

60

La suspensión agitada se enfría lentamente hasta 8-15°C en 4-8 h, y se mantiene adicionalmente a esta temperatura para la cristalización total durante 12 h-3 días.

65

La suspensión se centrifuga a 8-15°C, y el producto se lava con 2-3 l de metanol previamente enfriado. El producto humedecido con el disolvente se seca a 40°C a vacío.

Control en el procedimiento: pérdida de secado < 2%, identidad mediante TLC y HPLC.

Rendimiento: 3,98 kg +/- 0,25 kg, 65% +/- 5%.

5 Ejemplo 3.2

Procedimiento en tolueno, procesamiento isoterma

1. Sililación: En un reactor A con atmósfera inerte se suspenden:

10 1,00 kg de éster metílico del ácido (+)-(1R,3S)-1-(3-hidroxi-fenil)-6-metoxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina-3-carboxílico en 6 l de THF. La mezcla se calienta hasta 50-52°C, dando como resultado una suspensión blanca. A esta temperatura, se añaden 0,30 kg (1,20 eq.) de trietilamina en 30-40 min. con agitación. La mezcla de
15 reacción se agita durante 20-40 min. a 50-52°C, mientras que se forma una suspensión blanca. Después, se añaden 0,35 kg (1,20 eq.) de cloro-trimetilsilano a la mezcla de reacción durante 90 min. a 50-52°C. La mezcla de reacción se agita durante otras 2,5-3 h a 60-62°C.

(La disolución se puede almacenar toda la noche con agitación a 15-25°C si es necesario).

20 Se añaden 12 l de tolueno, y la temperatura del reactor se eleva continuamente en 3,5-4,0 h desde 60-62°C hasta 100-105°C, para separar completamente por destilación el THF de bajo punto de ebullición.

2. Preparación de la N,N-DMEDA-imidazolida: En un reactor B con atmósfera inerte se suspenden:

25 0,882 kg (2,00 eq.) de N,N-carbonildiimidazol en 2,64 l de tolueno a 20°C. Tras enfriar la suspensión beis hasta 5-10°C,

se añaden 0,480 kg (2,00 eq.) de N,N-dimetiletildiamina diluida en 0,69 l de tolueno en 45-60 min. a 5-10°C a la
30 suspensión de la reacción. La agitación durante otras 3-3,5 h a 10-15°C, y durante 3-4 h a 20-25°C, produce una disolución transparente, casi incolora.

3. Ciclación de hidantoína: la disolución de N,N-DMEDA-imidazolida en tolueno preparada en el reactor B se dosifica en 9,0-9,5 h vía una bomba de dosificación con control del peso a la temperatura de reacción de 100-105°C a la
35 mezcla de reacción en el reactor A.

La mezcla de reacción se calienta adicionalmente con agitación durante 8-12 h a 100°C.

En el control del procedimiento, la mezcla de reacción se enfría hasta 80°C para la toma de muestras.

40 TLC o HPLC: si el material de partida > 2%, el procesamiento se continúa con el tratamiento. Si el contenido de material de partida es >2%: la mezcla se agita adicionalmente a 100°C durante 8-12 h, seguido del tratamiento.

4. Tratamiento: La mezcla de reacción se enfría hasta 50-55°C, subsiguientemente se añaden 2 l de metiletilcetona y
45 2 l de agua purificada, y la disolución bifásica se agita a 45-50°C durante 0,5-1 h. La agitación se interrumpe para permitir la separación de fases a 45-50°C.

La fase acuosa (capa inferior) se separa en un recipiente, y la fase orgánica (capa superior) se lava con una disolución de 0,2 kg de cloruro de sodio en 2 l de agua purificada con agitación a 45-55°C durante 1 h, antes de
50 separar los lavados acuosos al recipiente.

Se añaden 5,0 l de metiletilcetona a la fase orgánica para disolver completamente el producto antes de la filtración sobre un papel de filtro para eliminar cualesquiera residuos sólidos. El filtrado se evapora a 60°C a vacío, y se codestila dos veces con 4 l de tolueno y subsiguientemente dos veces con 4 l de metanol. La cristalización comienza durante el intercambio de disolvente a metanol, y se termina enfriando la suspensión a 0-5°C con agitación durante
55 1-2 h.

La suspensión se filtra a 5-15°C, y el producto se lava con 0,3-0,5 l de metanol enfriado previamente. El producto humedecido con disolvente se seca a 60°C a vacío durante 24 h.

60 En el control del procedimiento: pérdida de secado < 3%, identidad mediante TLC y HPLC (quiral), RMN

Rendimiento: 1,025 kg, 84%.

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que el procedimiento integrado descrito anteriormente permite una
65 reducción significativa de subproductos y un incremento marcado del rendimiento global, especialmente debido a:

ES 2 610 596 T3

1. La temperatura de la dosificación se adapta a la temperatura de activación óptima del precursor de isocianato.

2. La velocidad de dosificación de la imidazolida se adapta a la velocidad de reacción de la etapa de anulación.

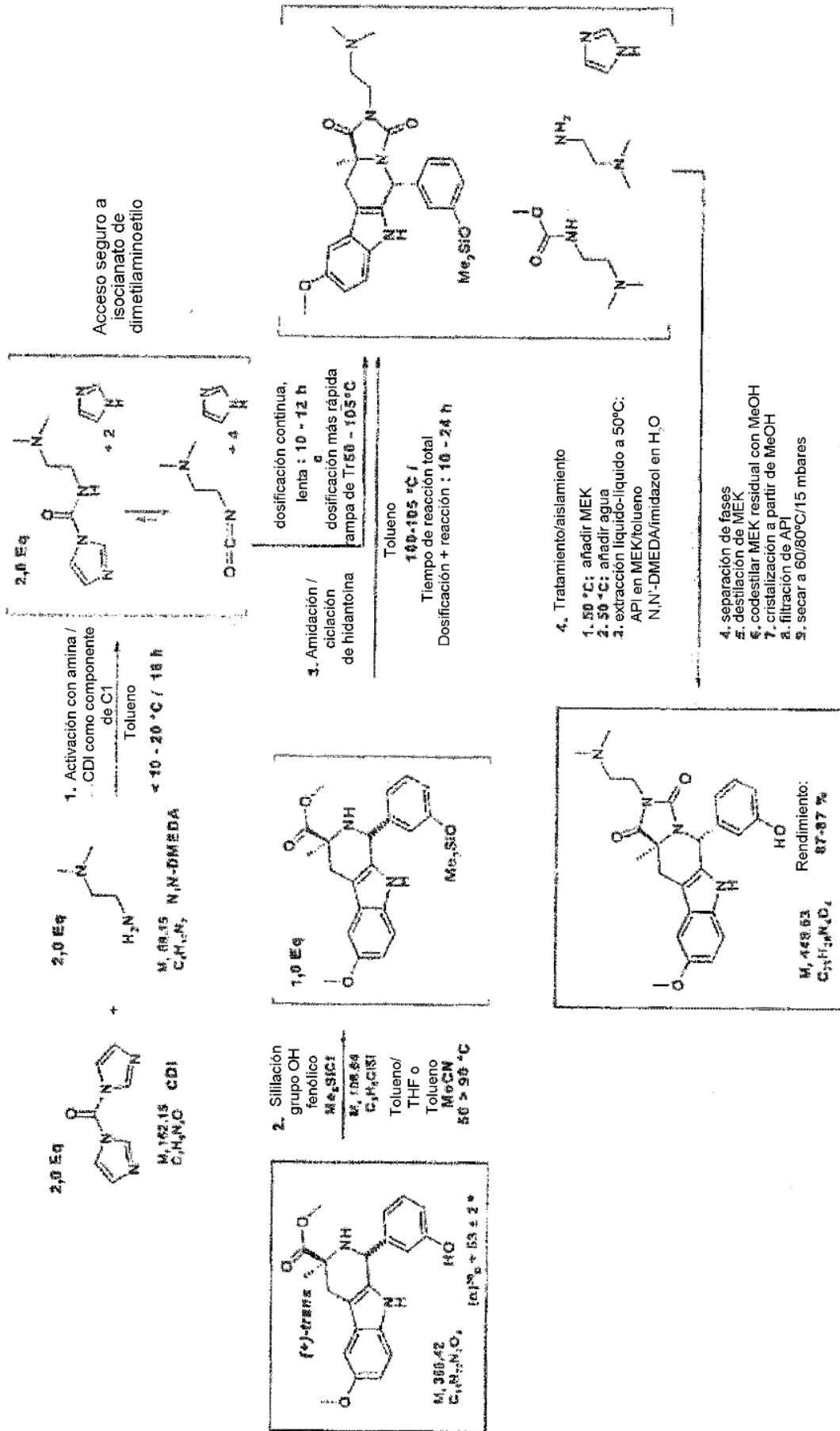
5 Por lo tanto, especialmente el protocolo de síntesis en tolueno puro descrito anteriormente reduce adicionalmente la acumulación de impurezas durante la etapa de anulación, y de este modo permite un rendimiento global y pureza mayores del producto.

10 Rendimiento químico en tolueno/MeCN: 60-70%, pureza de comp. cristalino Z 98,5% (HPLC).

Rendimiento químico en tolueno: 75-85%, pureza de comp. cristalino >99,0% (HPLC).

En el Esquema 6 se muestra la ciclación de hidantoína.

Esquema 6

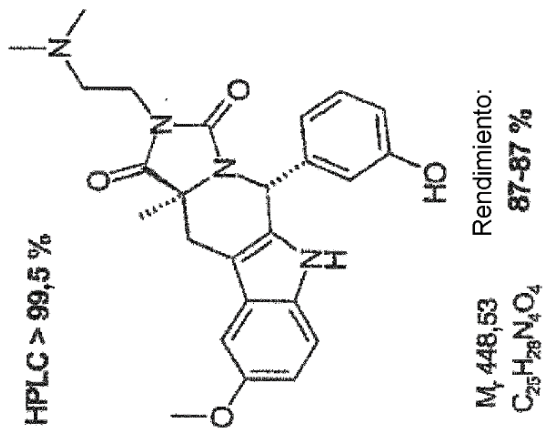


Ejemplo 4

Etapas f) Conversión en sal de ácido clorhídrico

- 5 Para convertir la base libre de (3aS,10R)-2-(2-dimetilaminoetil)-10-(3-hidroxifenil)-6-metoxi-3a-metil-3a,4,9,10-tetrahidro-2,9,10a-triaza-ciclopenta[b]fluoren-1,3-diona en su sal de HCl, la base libre se suspende en metanol caliente seguido de adición de clorotrimetilsilano (que se solvoliza a HCl seco y metiltrimetilsililéter), o usando ácido clorhídrico, que produce una sal de HCl, que es insoluble en el intervalo estrecho de temperaturas y cristaliza en forma cristalina con enfriamiento en forma cristalina definida.

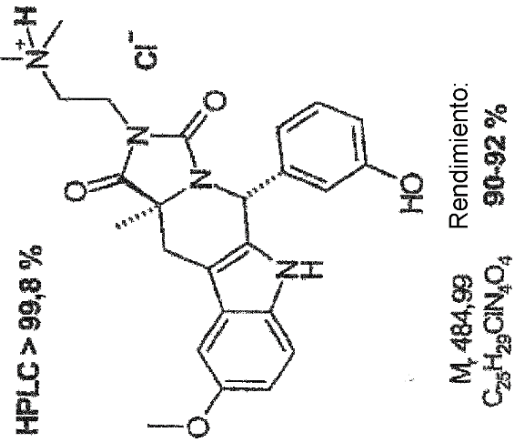
Esquema 7



Cristalización
 del reactivo
 Sal de HCl
Me₃SiCl
M_r 108,64
C₂H₅ClSi

Metanol
60° > 20 °C

Secado
60-80°C,
20 mbares
4 - 6 d



Ejemplo 4.1

Preparación de cloruro de (3aS,10R)-2-(2-dimetilamonioetil)-10-(3-hidroxifenil)-6-metoxi-3a-metil-3a,4,9,10-tetrahidro-2,9,10a-triaza-ciclopenta-[b]-fluoren-1,3-diona enantioméricamente puro

5 Se disuelven 2,0 kg de (3aS,10R)-2-(2-dimetilamonioetil)-10-(3-hidroxifenil)-6-metoxi-3a-metil-3a,4,9,10-tetrahidro-2,9,10a-triaza-ciclopenta-[b]-fluoren-1,3-diona en 8 l de acetona, y se filtra para eliminar cualesquiera residuos sólidos. El disolvente se evapora a 55°C hasta que se obtiene una suspensión espesa, y se coevapora dos veces con 3 l de metanol.

10 La suspensión se diluye con 10 l de metanol, y se calienta hasta 60-65°C en 1-2 h con agitación.

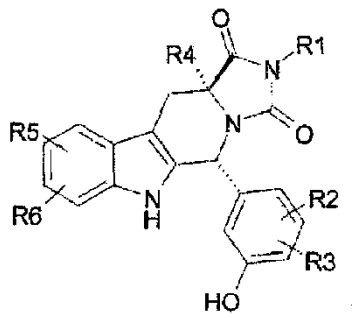
15 A esta temperatura, se añaden continuamente 0,722 kg (1,5 eq.) de cloro-trimetilsilano en 30-60 min. El producto se disuelve en metanol tras alrededor de la mitad de la dosificación de clorotrimetilsilano; al final de la dosificación, la sal de HCl comienza a cristalizar de la disolución caliente en pequeña cantidad. La mezcla de reacción se enfría hasta 20°C en 10 horas con rampa de enfriamiento programada, y se enfría adicionalmente hasta 5°C en 1-2 h. La suspensión fría se filtra, se lava con 0,5 l de metanol previamente enfriado, y se seca a vacío a 60°C durante 4-6 días.

20 Rendimiento: 2,0 kg (92%).

Control de final de QC: Identidad mediante RMN, pureza con HPLC quiral, CI, disolventes residuales.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I



5

en la que

R1 es alquilo de C2-7 sustituido con -N(R111)R112, en el que

10

R111 es alquilo de C1-4, alqueniilo de C2-4, alquinilo de C2-4, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-alquilo de C1-4, hidroxil-alquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4, 1N-(alquil C1-4)-pirazolilo, 1N-(H)-pirazolilo, isoxazolilo, o alquilo de C1-4 completa o parcialmente sustituido con flúor,

15

R112 es hidrógeno, alquilo de C1-4, cicloalquilo de C3-7, o cicloalquil C3-7-alquilo de C1-4,

o R111 y R112 conjuntamente y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo Het, en el que

20

Het es piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-oxo-tiomorfolin-4-ilo, S,S-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, pirrolidin-4-ilo, azetidin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, 4N-(R113)-piperazin-1-ilo, 4N-(R113)-homopiperazin-1-ilo, 2,5-dihidro-pirrol-1-ilo, 1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, triazol-1-ilo, o tetrazol-1-ilo, en el que

25

R113 es hidrógeno, alquilo de C1-4, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, amidino, o alquilo de C1-4 completa o parcialmente sustituido con flúor,

en el que dicho Het puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor y alquilo de C1-4,

30

R2 es hidrógeno, alquilo de C1-4, halógeno, trifluorometilo, alcoxi de C1-4 o hidroxilo,

R3 es hidrógeno, alquilo de C1-4, halógeno, trifluorometilo o alcoxi de C1-4,

35

R4 es alquilo de C1-4, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-alquilo de C1-4,

R5 es alquilo de C1-4, halógeno, alcoxi de C1-4, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, fenil-alcoxi de C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi de C2-4, hidroxil-alcoxi de C2-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-alcoxi de C1-4, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor,

40

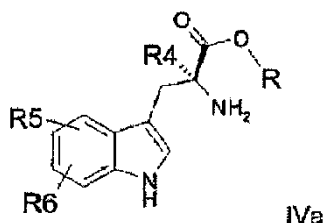
R6 es hidrógeno, alquilo de C1-4C o halógeno,

y las sales de estos compuestos,

comprendiendo dicho procedimiento las etapas de

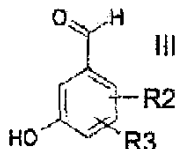
45

a) proporcionar un derivado de triptófano enantioméricamente puro (estereoméricamente puro) de fórmula IVa,

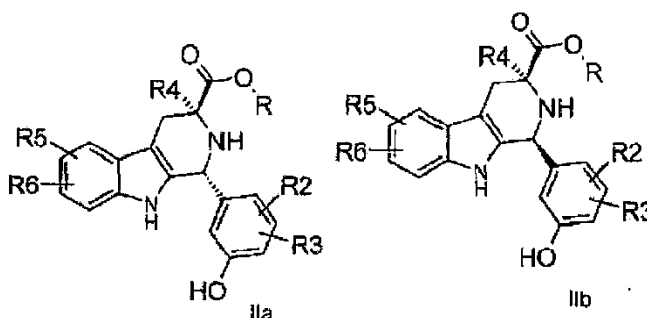


en la que R es metilo o etilo, y R4, R5, R6 son como se definen anteriormente,

- b) la reacción de Pictet Spengler de los compuestos de fórmula IVa con 3-hidroxibenzaldehído de fórmula III,

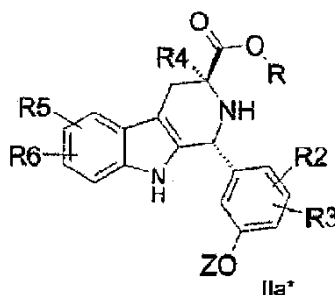


en la que R2, R3 son como se definen anteriormente, para obtener una mezcla de compuestos de fórmulas IIa y IIb,



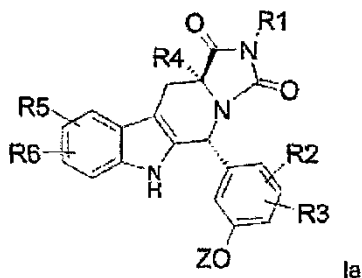
en las que R, R2, R3, R4, R5, R6 son como se definen anteriormente,

- separar los compuestos de fórmulas IIa y IIb para obtener los compuestos de fórmula IIa,
- c) proteger los compuestos de fórmula IIa en el resto de 3-hidroxifenilo con un agente sililante, o añadiendo un grupo acetilo, trifluoroacetilo, bencilo o tritilo al grupo hidroxilo para obtener los compuestos de fórmula IIa*



en la que R, R2, R3, R4, R5, R6 son como se definen anteriormente, y Z es un grupo protector,

- d) heterociclar los compuestos de fórmula IIa* por medio de isocianato R1-N=C=O preparado *in situ* añadiendo una mezcla de reacción de carbonildiimidazol y una amina R1NH₂ en un disolvente para obtener los compuestos de fórmula Ia,



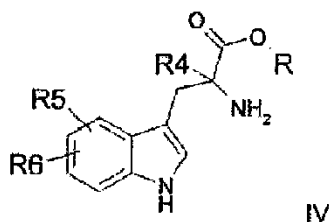
en la que R1-R6 y Z son como se definen anteriormente, o para obtener los compuestos de fórmula I,

- e) desproteger en el resto de 3-hidroxifenilo los compuestos de fórmula Ia para obtener los compuestos de fórmula I,

f) convertir opcionalmente los compuestos de fórmula I en sales,

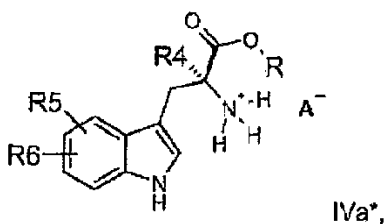
en el que en la etapa d) el disolvente es una mezcla de acetonitrilo/tolueno, añadiéndose así la mezcla de reacción de carbonildiimidazol y la amina R1NH₂ a los compuestos de fórmula IIa* en aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas y la temperatura de reacción se incrementa continuamente desde aproximadamente 55 hasta aproximadamente 105°C separando mediante destilación el acetonitrilo, o, en la etapa d) el disolvente es tolueno puro, añadiéndose así la mezcla de reacción de carbonildiimidazol y la amina R1NH₂ a los compuestos de fórmula IIa* en aproximadamente 5 a aproximadamente 20 horas, preferentemente en aproximadamente 8 a aproximadamente 12 horas, en unas condiciones isotérmicas a la temperatura óptima de activación de aproximadamente 100-105°C.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el derivado de triptófano enantioméricamente puro (estereoméricamente puro) de fórmula IVa de la etapa a) es proporcionado mediante la resolución óptica de un éster de triptófano racémico de fórmula IV,



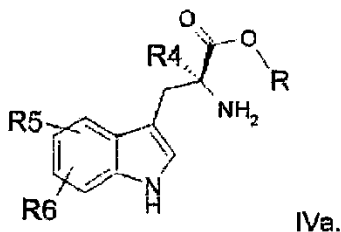
en la que R es metilo o etilo y R4, R5 y R6 son como se definen anteriormente,

mediante la formación de sal con unos ácidos ópticamente activos y la resolución subsiguiente de la sal mediante la cristalización a partir de un sistema de disolvente para obtener una sal de derivado de triptófano enantioméricamente puro (estereoméricamente puro) de fórmula IVa*,



en la que R, R4, R5 y R6 son como se definen anteriormente y A es el anión derivado del ácido ópticamente activo, y

la liberación subsiguiente de los compuestos de fórmula IVa,



3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la resolución óptica del éster de triptófano racémico de fórmula IV se logra mediante la formación de sal con ácido (2S,3S)-(+)-di(p-anisoil)tartárico.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la etapa de protección c) se lleva a cabo utilizando haluros de tri(alquil)sililo como grupo Z protector.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

R1 es 2-(R11)-etilo, o 3-(R11)-propilo, en el que

R11 es -N(R111)R112, en el que

R111 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, alilo, propargilo, 1-metil-propargilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-fluoro-etilo, 2,2-difluoroetilo, o 2,2,2-trifluoroetilo, y

R112 es hidrógeno,

o

R111 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, alilo, propargilo, 1-metil-propargilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-fluoro-etilo, 2,2-difluoroetilo, o 2,2,2-trifluoroetilo, y

R112 es metilo,

o

R111 es etilo, propilo, isopropilo, alilo, propargilo, 1-metil-propargilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, o 2,2,2-trifluoroetilo, y

R112 es etilo,

o

R111 y R112 conjuntamente y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo Het, en el que

Het es piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, 4N-(R113)-piperazin-1-ilo, 4N-(R113)-homopiperazin-1-ilo, 2,5-dihidro-pirrol-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 4-metil-piperidin-1-ilo, 4-fluoro-piperidin-1-ilo, 4,4-difluoro-piperidin-1-ilo, (S)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilo, (R)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilo, o 3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilo, en el que

R113 es metilo o acetilo,

o

Het es pirazol-1-ilo, o imidazol-1-ilo,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es metilo,

R5 es cloro, bromo, flúor, etoxi, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, más en particular,

R5 es cloro, bromo, etoxi, metoxi o difluorometoxi,

R6 es hidrógeno o flúor,

en el que R5 está enlazado a la posición 6 de la estructura, y

en el que R6 está enlazado a la posición 5 o, particularmente, 7 de la estructura,

y las sales de estos compuestos.

6. Procedimiento para preparar compuestos intermedios enantioméricamente puros (estereoméricamente puros) de fórmula Ia, en el que estos compuestos son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende las etapas a) y b) y c) y d) en el que estas etapas son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

7. Procedimiento para preparar compuestos intermedios enantioméricamente puros (estereoméricamente puros) de fórmula Ia, en el que estos compuestos son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende las etapas c) y d) en el que estas etapas son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

8. Procedimiento para preparar compuestos enantioméricamente puros (estereoméricamente puros) de fórmula I, en el que estos compuestos son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende las etapas c) y d) y e) en el que estas etapas son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

- 5 9. Procedimiento para preparar compuestos enantioméricamente puros (estereoméricamente puros) de fórmula I, en el que estos compuestos son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende las etapas c) y d) y e) y f) en el que estas etapas son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.