

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 215**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2014 PCT/EP2014/050787**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2014 WO14111457**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2014 E 14701007 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2945944**

54 Título: **Novedosos derivados de pirido-piperazinona sustituidos como moduladores de gamma secretasa**

30 Prioridad:

17.01.2013 EP 13151654

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

12.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BISCHOFF, FRANÇOIS, PAUL;
VELTER, ADRIANA, INGRID;
ROMBOUTS, FREDERIK, JAN, RITA;
DE CLEYN, MICHEL, ANNA, JOZEF;
VAN BRANDT, SVEN, FRANCISCUS, ANNA;
GIJSEN, HENRICUS, JACOBUS, MARIA;
ZAVATTARO, CHIARA y
VAN DEN KEYBUS, FRANS, ALFONS, MARIA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 612 215 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

Novedosos derivados de pirido-piperazinona sustituidos como moduladores de gamma secretasa

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a novedosos derivados de pirido-piperazinona sustituidos útiles como moduladores de gamma secretasa. La invención se refiere adicionalmente a procesos para preparar dichos compuestos novedosos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como ingrediente activo, así como el uso de dichos compuestos como medicamento.

10 Antecedentes de la invención

15 La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo marcado por la pérdida de memoria, la cognición y la estabilidad del comportamiento. La AD afecta al 6-10% de la población sobre la edad de 65 y hasta el 50% sobre la edad de 85. Es la causa principal de demencia y la tercera causa principal de muerte después de enfermedad cardiovascular y cáncer. Actualmente no existe tratamiento eficaz para AD. El coste neto total relacionado con AD en EE. UU. excede los 100 billones de dólares anualmente.

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

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

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

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

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

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

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

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

El documento WO-2010/100606 describen fenil imidazoles y fenil triazoles para su uso como moduladores de gamma-secretasa.

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

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

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

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

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

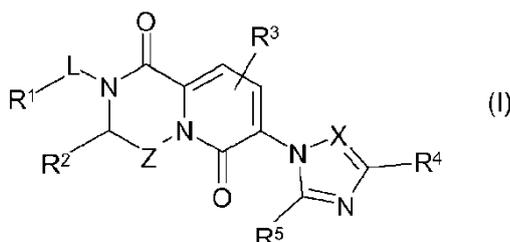
El documento WO-2014/045156 se refiere a piridinonas bicíclicas para su uso como moduladores de γ -secretasa.

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

Sumario de la invención

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

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



tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R¹ es Ar¹ o Ar²;

R² es hidrógeno, fenilo, cicloalquiloC₃₋₇, 3,4,5,6-tetrahidropiraniilo, 3,4,5,6-tetrahidrotiopiiraniilo, piperidinilo, o alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del

grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquiloxiC₁₋₄ y NR⁷R⁸;

Z es metileno o 1,2-etanodiilo, donde metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquiloC₁₋₄;

L es un enlace covalente, 1,2-ciclopropanodiilo, -C(=O)-alcanodiiloC₁₋₆, alcanodiiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 3,4,5,6-tetrahidropirano, fenilo y alquiloxiC₁₋₄, alquiloC₁₋₄, o alcanodiiloC₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiiloC₂₋₆;

Ar¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, pirrolilo, furanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tienilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidro-isobenzofuranilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, pirazolo-[1,5-a]piridinilo, 3,4-dihidro-1-benzopirano, 1,2-bencisotiazolilo, indazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 2,3-dihidro-benzo[b]tienilo, 1,3-dihidro-benzo[c]tienilo, 2-benzofuranilo, 3,4-dihidro-2-benzotiopirano, 3,4-dihidro-2-benzopirano y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo; donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, Ar³, R⁰, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxiC₁₋₄ y cicloalquiloC₃₋₇, y alquiloxiC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquiloC₃₋₇;

Ar² es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR⁹ y 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo; y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxiC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R³ es hidrógeno, ciano, halo, alquiloxiC₁₋₄ o alquiloC₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, halo o alquiloC₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

X es CR⁶ o N;

R⁶ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁸ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁹ es hidrógeno, cicloalquiloC₃₋₇ o fenilo;

R⁰ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquiloC₃₋₇, pirazolilo y pirrolidinilo; donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo;

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

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

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

En vista de la farmacología mencionada anteriormente de los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, se desprende que pueden ser adecuados para su uso como medicamento.

Más especialmente, los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser adecuados en el tratamiento o prevención de AD, angiotipatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, demencia pugilística y síndrome de Down.

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

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

Descripción detallada

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

5 Siempre que se usa el término "sustituido" en la presente invención, se entiende, salvo que se indique de otro modo o esté claro por el contexto, para indicar que uno o más hidrógenos, en particular de 1 a 3 hidrógenos, preferiblemente 1 o 2 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que usa "sustituido", está remplazado con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución produzca un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea
10 suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a su formulación en un agente terapéutico.

El término "halo", como un grupo o parte de un grupo, es genérico de flúor, cloro, bromo, yodo salvo que se indique otra cosa o esté claro por el contexto.

15 El término "alquiloC₁₋₄", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} donde n es un número que varía de 1 a 4. Los grupos alquiloC₁₋₄ comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquiloC₁₋₄ pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en este documento. Cuando
20 se usa subíndice en este documento después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere a la cantidad de átomos de carbono que el grupo nombrado puede contener. AlquiloC₁₋₄ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 4 átomos de carbono y, por tanto, incluye tales como, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo), y similares.

25 El término "cicloalquiloC₃₋₇" en solitario o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de cicloalquiloC₃₋₇ adecuado incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

30 El término "alquiloxiC₁₋₄", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical que tiene la fórmula OR^b donde R^b es alquiloC₁₋₄. Ejemplos no limitantes de alquiloxiC₁₋₄ adecuado incluyen metiloxi (también metoxi), etiloxi (también etoxi), propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *sec*-butiloxi y *terc*-butiloxi.

35 El término "alcanodiiloC₁₋₆", como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarburo saturados bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno o metanodiilo, etan-1,2-diilo, etan-1,1-diilo o etilideno, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, butan-1,4-diilo, pentan-1,5-diilo, pentan-1,1-diilo, hexan-1,6-diilo, 2-metilbutan-1,4-diilo, 3-metilpentan-1,5-diilo y similares.

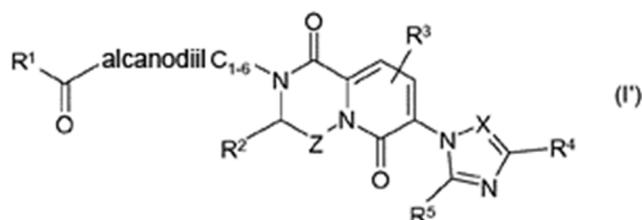
40 El término "alcanodiiloC₂₋₆", como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarburo saturados bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etan-1,2-diilo, etan-1,1-diilo o etilideno, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, butan-1,4-diilo, pentan-1,5-diilo, pentan-1,1-diilo, hexan-1,6-diilo, 2-metilbutan-1,4-diilo, 3-metilpentan-1,5-diilo y similares; en particular "alcanodiiloC₂₋₆", como un grupo o parte de un grupo, define etan-1,2-diilo.

45 Asimismo, el término "alcanodiiloC₁₋₂", como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarburo saturados bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 2 átomos de carbono.

El término "oxo" significa =O.

50 La expresión "3,4-dihidro-1-benzopirano" es equivalente a 3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano, "indazolilo" es equivalente a 1*H*-indazolilo, "3,4-dihidro-2-benzotiopirano" es equivalente a 3,4-dihidro-1*H*-2-benzotiopirano, "3,4-dihidro-2-benzopirano" es equivalente a 3,4-dihidro-1*H*-2-benzopirano, "3,4,5,6-tetrahidropirano" es equivalente a tetrahidro-2*H*-pirano, "3,4,5,6-tetrahidrotiopirano" es equivalente a tetrahidro-2*H*-tiopirano.

55 Siempre que la variable 'L' representa -C(=O)-alcanodiilC₁₋₆, se entiende que el grupo carbonilo está unido a 'R¹' y alcanodiilC₁₋₆ está unido al resto de la molécula. Esto se ilustra por la fórmula (I):



Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron de acuerdo con las normas de

nomenclatura acordadas por el Chemical Abstracts Service, usando el software de nomenclatura de Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Labs edición 12.00 versión del producto 12.01; desarrollo 33104, 27 de mayo de 2009). En el caso de formas tautoméricas, se generó el nombre de la forma tautomérica representada. Debe estar claro que la otra forma tautomérica no representada también se incluye dentro del alcance de la presente invención.

5 Siempre que uno de los sistemas de anillos en la definición de Ar¹ o R⁰ esté sustituido con uno o más sustituyentes, esos sustituyentes pueden remplazar cualquier átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono o nitrógeno del sistema de anillos.

10 Se entiende que la expresión "compuestos de la invención", como se usa en este documento, incluye los compuestos de fórmula (I), y las sales y solvatos de los mismos.

15 Como se usa en este documento, cualquier fórmula química con enlaces mostrados como líneas sólidas y no como enlaces en cuña sólidos o en cuña fragmentada, o indicada de otro modo como que tiene una configuración particular (por ejemplo, R, S) alrededor de uno o más átomos, contempla cada estereoisómero posible, o mezcla de dos o más estereoisómeros.

20 Anteriormente y a partir de ahora en este documento, se entiende que el término "compuesto de fórmula (I)" incluye los estereoisómeros del mismo y las formas tautoméricas del mismo.

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

25 La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica.

30 Los diastereómeros (o diaestereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes puede estar en configuración E o Z. Los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener configuración cis o trans; por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en configuración cis o trans. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos, siempre que sea químicamente posible.

35 El significado de todos esos términos, es decir, enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos son conocidos para los expertos en la materia.

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

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

55 Algunos de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que dichas formas, en la medida en que puedan existir, aunque no se indiquen de forma explícita en la fórmula (I) anterior, estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

60 Se desprende que un único compuesto puede existir en forma tanto estereoisomérica como tautomérica.

65 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) y solvatos de los mismos, son aquellos donde el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que son no farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

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

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

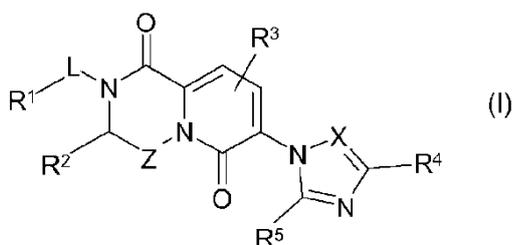
El término solvato comprende los hidratos y formas de adición de disolvente que los compuestos de fórmula (I) con capaces de formar, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos de dichas formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Los compuestos de la invención preparados en los procesos descritos a continuación pueden sintetizarse en forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros, que pueden separarse entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Un modo de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas también pueden obtenerse de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción suceda de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dichos compuestos se sintetizarían por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán, ventajosamente, materiales de partida enantioméricamente puros.

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, de origen natural o producidos de forma sintética, con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Los compuestos de fórmula (I) radiomarcados pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

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

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



tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R^1 es Ar^1 o Ar^2 ;

R^2 es hidrógeno, fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , 3,4,5,6-tetrahidropiraniilo, 3,4,5,6-tetrahidrotiopiiraniilo, piperidinilo, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} y NR^7R^8 ;

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

sustituyentes alquiloC₁₋₄;

L es un enlace covalente, 1,2-ciclopropanodiilo, -C(=O)-alcanodiilC₁₋₆, alcanodiiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 3,4,5,6-tetrahidropiraniolo, fenilo y alquiloxiC₁₋₄, alquiloC₁₋₄, o alcanodiiloC₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiiloC₂₋₆;

5 Ar¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, pirrolilo, furanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tienilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidro-isobenzofuranilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, pirazolo-[1,5-a]piridinilo, 3,4-dihidro-1-benzopiraniolo, 1,2-bencisotiazolilo, indazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 2,3-dihidro-benzo[b]tienilo, 1,3-dihidro-benzo[c]tienilo, 2-benzofuranilo, 3,4-dihidro-2-benzotiopiraniolo, 3,4-dihidro-2-benzopiraniolo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo; donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, Ar³, R⁰, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxiC₁₋₄ y cicloalquiloC₃₋₇, y alquiloxiC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquiloC₃₋₇;

15 Ar² es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR⁹ y 3-azabicyclo[3.1.0]hexaniolo; y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxiC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

20 Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R³ es hidrógeno, ciano, halo, alquiloxiC₁₋₄ o alquiloC₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, halo o alquiloC₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

25 X es CR⁶ o N;

R⁶ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁸ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁹ es hidrógeno, cicloalquiloC₃₋₇ o fenilo;

30 R⁰ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquiloC₃₋₇, pirazolilo y pirrolidinilo; donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo;

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

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

R¹ es Ar¹;

40 R² es hidrógeno, fenilo, cicloalquiloC₃₋₇, 3,4,5,6-tetrahidropiraniolo, 3,4,5,6-tetrahidrotiopiraniolo, piperidinilo, o alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquiloxiC₁₋₄ y NR⁷R⁸;

Z es metileno o 1,2-etanodiolo, donde metileno o 1,2-etanodiolo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquiloC₁₋₄;

45 L es un enlace covalente, 1,2-ciclopropanodiolo, -C(=O)-alcanodiilC₁₋₆, alcanodiiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 3,4,5,6-tetrahidropiraniolo, fenilo y alquiloxiC₁₋₄, alquiloC₁₋₄, o alcanodiiloC₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiiloC₂₋₆;

50 Ar¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, pirrolilo, furanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tienilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidro-isobenzofuranilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, pirazolo-[1,5-a]piridinilo, 3,4-dihidro-1-benzopiraniolo, 1,2-bencisotiazolilo, indazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 2,3-dihidro-benzo[b]tienilo, 1,3-dihidro-benzo[c]tienilo, 2-benzofuranilo, 3,4-dihidro-2-benzotiopiraniolo, 3,4-dihidro-2-benzopiraniolo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo; donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, Ar³, R⁰, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxiC₁₋₄ y cicloalquiloC₃₋₇, y alquiloxiC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquiloC₃₋₇;

55 Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

60 R³ es hidrógeno, ciano, halo, alquiloxiC₁₋₄ o alquiloC₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, halo o alquiloC₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

X es CR⁶ o N;

R⁶ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

65 R⁷ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁸ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁰ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquiloC₃₋₇, pirazolilo y pirrolidinilo; donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo;

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

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

R¹ es Ar²;

10 R² es hidrógeno, fenilo, cicloalquiloC₃₋₇, 3,4,5,6-tetrahidropiraniilo, 3,4,5,6-tetrahidrotiopiraniilo, piperidinilo, o alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquiloxiC₁₋₄ y NR⁷R⁸;

Z es metileno o 1,2-etanodiilo, donde metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquiloC₁₋₄;

15 L es un enlace covalente, 1,2-ciclopropanodiilo, -C(=O)-alcanodiiloC₁₋₆, alcanodiiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 3,4,5,6-tetrahidropiraniilo, fenilo y alquiloxiC₁₋₄alquiloC₁₋₄, o alcanodiiloC₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiiloC₂₋₆;

Ar² es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR⁹ y 3-azabicyclo[3.1.0]hexaniilo; y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxiC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R³ es hidrógeno, ciano, halo, alquiloxiC₁₋₄ o alquiloC₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, halo o alquiloC₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

25 X es CR⁶ o N;

R⁶ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁸ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁹ es hidrógeno, cicloalquiloC₃₋₇ o fenilo;

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

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

R¹ es Ar¹ o Ar²;

35 R² es metilo;

Z es metileno o 1,2-etanodiilo, donde metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquiloC₁₋₄;

L es un enlace covalente, 1,2-ciclopropanodiilo, -C(=O)-alcanodiiloC₁₋₆, alcanodiiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 3,4,5,6-tetrahidropiraniilo, fenilo y alquiloxiC₁₋₄alquiloC₁₋₄, o alcanodiiloC₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiiloC₂₋₆;

40 Ar¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, pirrolilo, furaniilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tienilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzofuraniilo, 2,3-dihidrobenzofuraniilo, 1,3-dihidro-isobenzofuraniilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo,

45 pirazolo-[1,5-a]piridinilo, 3,4-dihidro-1-benzopiraniilo, 1,2-bencisotiazolilo, indazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 2,3-dihidro-benzo[b]tienilo, 1,3-dihidro-benzo[c]tienilo, 2-benzofuraniilo, 3,4-dihidro-2-benzotiopiraniilo, 3,4-dihidro-2-benzopiraniilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo; donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, Ar³, R⁰, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxiC₁₋₄ y cicloalquiloC₃₋₇, y alquiloxiC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquiloC₃₋₇;

50 Ar² es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR⁹ y 3-azabicyclo[3.1.0]hexaniilo; y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxiC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

55 Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R³ es hidrógeno, ciano, halo, alquiloxiC₁₋₄ o alquiloC₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, halo o alquiloC₁₋₄;

60 R⁵ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

X es CR⁶ o N;

R⁶ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁸ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

65 R⁹ es hidrógeno, cicloalquiloC₃₋₇ o fenilo;

R⁰ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquiloC₃₋₇, pirazolilo

y pirrolidinilo; donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo;
y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

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

R¹ es Ar¹ o Ar²;

R² es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

10 Z es metileno o 1,2-etanodiilo, donde metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquiloC₁₋₄;

L es un enlace covalente, 1,2-ciclopropanodiilo, -C(=O)-alcanodiiloC₁₋₆, alcanodiiloC₁₋₆ o alcanodiiloC₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiiloC₂₋₆;

15 Ar¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, pirrolilo, furanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tienilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidro-isobenzofuranilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, pirazolo-[1,5-a]piridinilo, 3,4-dihidro-1-benzopiranilo, 1,2-bencisotiazolilo, indazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 2,3-dihidro-benzo[b]tienilo, 1,3-dihidro-benzo[c]tienilo, 2-benzofuranilo, 3,4-dihidro-2-benzotiopiranilo, 3,4-dihidro-2-benzopiranilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo; donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, R⁰, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄ y cicloalquiloC₃₋₇, y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquiloC₃₋₇;

20 Ar² es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR⁹ y 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo; y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R³ es hidrógeno;

30 R⁴ es alquiloC₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno;

X es CR⁶;

R⁶ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno, cicloalquiloC₃₋₇ o fenilo;

35 R⁰ es piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo; y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

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

R¹ es Ar¹ o Ar²;

R² es metilo;

Z es metileno o 1,2-etanodiilo, donde metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquiloC₁₋₄;

45 L es alcanodiiloC₁₋₆;

Ar¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, pirrolilo, furanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tienilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidro-isobenzofuranilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, pirazolo-[1,5-a]piridinilo, 3,4-dihidro-1-benzopiranilo, 1,2-bencisotiazolilo, indazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 2,3-dihidro-benzo[b]tienilo, 1,3-dihidro-benzo[c]tienilo, 2-benzofuranilo, 3,4-dihidro-2-benzotiopiranilo, 3,4-dihidro-2-benzopiranilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo; donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, Ar³, R⁰, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄ y cicloalquiloC₃₋₇, y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquiloC₃₋₇;

50 Ar² es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR⁹ y 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo; y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

55 Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R³ es hidrógeno, ciano, halo, alquiloC₁₋₄ o alquiloC₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, halo o alquiloC₁₋₄;

60 R⁵ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

X es CR⁶ o N;

- R⁶ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;
 R⁷ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;
 R⁸ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;
 R⁹ es hidrógeno, cicloalquiloC₃₋₇ o fenilo;
- 5 R⁰ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquiloC₃₋₇, pirazolilo y pirrolidinilo; donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo;
- 10 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.
- En una realización, la presente invención se refiere a novedosos compuestos de fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde:
- R¹ es Ar¹ o Ar²;
 R² es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;
- 15 Z es metileno;
- L es un enlace covalente, -C(=O)-alcanodiiloC₁₋₆, alcanodiiloC₁₋₆, o alcanodiiloC₁₋₆ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiiloC₂₋₆;
- Ar¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en tienilo, tiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tienilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidro-
- 20 isobenzofuranilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 3,4-dihidro-1-benzopirano, 1,2-bencisotiazolilo, indazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo; donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar³, oxo, R⁰, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloxiC₁₋₄;
- 25 Ar² es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR⁹ y 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo; y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en alquiloxiC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;
- Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes CF₃;
- 30 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es alquiloC₁₋₄;
 R⁵ es hidrógeno;
 X es CR⁶;
 R⁶ es hidrógeno;
- 35 R⁹ es hidrógeno, cicloalquiloC₃₋₇ o fenilo;
- R⁰ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo;
- 40 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.
- En una realización, la presente invención se refiere a novedosos compuestos de fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde:
- R¹ es Ar¹ o Ar²;
 R² es hidrógeno o metilo;
- 45 Z es metileno;
- L es un enlace covalente, -C(=O)-CH₂-, alcanodiiloC₁₋₂, o alcanodiiloC₁₋₂ donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por 1,2-etanodiilo;
- Ar¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en imidazol-1-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-tiazolilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, pirazol-3-ilo, pirazol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tien-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-
- 50 benzo[b]tien-2-ilo, 1,2-bencisoxazol-3-ilo, 2-benzofuranilo, 2,3-dihidro-3-benzofuranilo, 2,3-dihidro-7-benzofuranilo, 2,3-dihidro-2-benzofuranilo, 1,3-dihidro-1-isobenzofuranilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-ilo, pirazolo-[1,5-a]piridin-3-ilo, 3,4-dihidro-1-benzopirano-2-ilo, 3,4-dihidro-1-benzopirano-6-ilo, 1,2-bencisotiazol-3-ilo, indazol-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinilo; donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en Br, Cl, Ar³, oxo, R⁰, isopropiloxi y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con 3 grupos fluoro;
- 55 Ar² es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR⁹ y 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo; y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en metilo, CF₃ y metoxi opcionalmente sustituido con 3 sustituyentes fluoro;
- Ar³ es fenilo sustituido con un grupo CF₃;
- 60 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es metilo;
 R⁵ es hidrógeno;
 X es CH;
- R⁹ es hidrógeno, ciclopentilo, ciclopropilo o fenilo;
- 65 R⁰ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en 1-piperidinilo sustituido con un grupo CF₃;
- y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a novedosos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionados en cualquiera de las otras realizaciones, donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

- 5 (a) R^2 es fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , 3,4,5,6-tetrahidropiraniilo, 3,4,5,6-tetrahidrotiopiraniilo, piperidinilo, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquiloxi C_{1-4} y NR^7R^8 ;
- (b) Z es metileno o 1,2-etanodiilo;
- 10 (c) L es alcanodiilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 3,4,5,6-tetrahidropiraniilo, fenilo y alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} ;
- (d) R^3 es hidrógeno;
- (e) R^4 es alquilo C_{1-4} ;
- (f) R^5 es hidrógeno;
- (g) X es CR^6 ;
- 15 (h) R^6 es hidrógeno;
- (i) R^7 es alquilo C_{1-4} ;
- (j) R^8 es alquilo C_{1-4} ;
- (k) R^0 es piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo.
- 20

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^1 es Ar^1 .

25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^1 es Ar^2 .

30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^2 es hidrógeno, fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , 3,4,5,6-tetrahidropiraniilo, 3,4,5,6-tetrahidrotiopiraniilo, piperidinilo o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquiloxi C_{1-4} y NR^7R^8 .

35 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

40 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^2 es hidrógeno.

45 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^2 es alquilo C_{1-4} ; en particular metilo.

50 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^2 es hidrógeno, fenilo, cicloalquilo C_{3-7} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquiloxi C_{1-4} y NR^7R^8 .

55 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^2 es fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , 3,4,5,6-tetrahidropiraniilo, 3,4,5,6-tetrahidrotiopiraniilo, piperidinilo o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquiloxi C_{1-4} y NR^7R^8 .

60 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquiloxi C_{1-4} y NR^7R^8 metilo; en particular hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; más en particular hidrógeno o metilo; incluso más en particular metilo.

65 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en

cualquiera de las otras realizaciones, donde R^2 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} y NR^7R^8 .

5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^2 es fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , 3,4,5,6-tetrahidropiraniolo, 3,4,5,6-tetrahidropiraniolo, piperidinilo o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} y NR^7R^8 .

10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^0 es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquilo C_{3-7} , pirazolilo y pirrolidinilo; donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo.

15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^3 es hidrógeno o halo; en particular hidrógeno.

20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^8 es alquilo C_{1-4} .

25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde Z es metileno o 1,2-etanodilo, donde metileno está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C_{1-4} .

30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde L es alcanodiilo C_{1-6} ; en particular L es metileno, etilideno o 1,2-etanodilo; más en particular L es etilideno.

35 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde L es metileno.

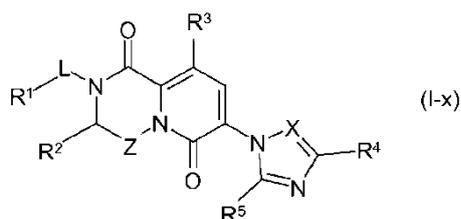
40 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^2 es metilo y L es etilideno o metileno; en particular donde R^2 es metilo y L es etilideno.

45 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^2 es alquilo C_{1-4} y L es alcanodiilo C_{1-6} .

50 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^3 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^5 es hidrógeno; X es CH.

55 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde L es $-C(=O)$ -alcanodiilo C_{1-6} , alcanodiilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 3,4,5,6-tetrahidropiraniolo, fenilo y alquilo C_{1-4} , o alcanodiilo C_{1-6} donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiilo C_{2-6} ; en particular L es alcanodiilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 3,4,5,6-tetrahidropiraniolo, fenilo y alquilo C_{1-4} , o alcanodiilo C_{1-6} donde dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiilo C_{2-6} ; más en particular L es alcanodiilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 3,4,5,6-tetrahidropiraniolo, fenilo y alquilo C_{1-4} .

60 Un grupo interesante de compuestos se refiere a aquellos compuestos donde la posición de R^3 está fija como se muestra en (I-x)



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

Un grupo interesante de compuestos se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición
 farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos, donde el átomo
 10 de carbono sustituido con R² tiene la configuración R.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición
 farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado
 15 en cualquiera de las otras realizaciones, donde Ar¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en
 imidazolilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tienilo, 1,2-bencisoxazolilo,
 benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidro-isobenzofuranilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo,
 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo-[1,5-a]piridinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 3,4-dihidro-1-
 benzopirano, 1,2-bencisotiazolilo, indazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo; debe entenderse que cualquiera de
 20 estos sistemas de anillos puede estar sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición
 farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado
 25 en cualquiera de las otras realizaciones, donde Ar¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en
 imidazol-1-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-tiazolilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, pirazol-3-ilo, pirazol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-
 benzo[b]tien-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tien-2-ilo, 1,2-bencisoxazol-3-ilo, 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo, 2,3-
 dihidro-3-benzofuranilo, 2,3-dihidro-7-benzofuranilo, 2,3-dihidro-2-benzofuranilo, 1,3-dihidro-1-isobenzofuranilo,
 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, 1,2,4-triazolo[4,3-
 a]piridin-3-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, 3,4-dihidro-1-benzopiran-2-ilo, 3,4-dihidro-1-benzopiran-4-ilo, 3,4-dihidro-1-
 benzopiran-6-ilo, 1,2-bencisotiazol-3-ilo, indazol-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinilo; debe entenderse que
 30 cualquiera de estos sistemas de anillos puede estar sustituido como se define en cualquiera de las otras
 realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición
 farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado
 35 en cualquiera de las otras realizaciones, donde Ar¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en
 imidazol-1-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-tiazolilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, pirazol-3-ilo, pirazol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-
 benzo[b]tien-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tien-2-ilo, 1,2-bencisoxazol-3-ilo, 2-benzofuranilo, 2,3-dihidro-3-
 benzofuranilo, 2,3-dihidro-7-benzofuranilo, 2,3-dihidro-2-benzofuranilo, 1,3-dihidro-1-isobenzofuranilo, 5,6,7,8-
 tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, 1,2,4-triazolo-[4,3-a]piridin-3-
 40 ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, 3,4-dihidro-1-benzopiran-2-ilo, 3,4-dihidro-1-benzopiran-6-ilo, 1,2-bencisotiazol-3-ilo,
 indazol-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinilo; debe entenderse que cualquiera de estos sistemas de anillos puede
 estar sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición
 farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado
 45 en cualquiera de las otras realizaciones, donde Ar¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en
 imidazolilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tienilo, benzofuranilo, 2,3-
 dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidro-isobenzofuranilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-
 pirazolo[1,5-a]piridinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 3,4-dihidro-1-benzopirano, indazolilo,
 50 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo; debe entenderse que cualquiera de estos sistemas de anillos puede estar sustituido
 como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición
 farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado
 55 en cualquiera de las otras realizaciones, donde Ar¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en
 imidazol-1-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-tiazolilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tien-3-ilo, 4,5,6,7-
 tetrahidro-benzo[b]tien-2-ilo, 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo, 2,3-dihidro-3-benzofuranilo, 2,3-dihidro-7-
 benzofuranilo, 2,3-dihidro-2-benzofuranilo, 1,3-dihidro-1-isobenzofuranilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-
 a]piridin-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-ilo, pirazolo-[1,5-a]piridin-3-ilo,

3,4-dihidro-1-benzopiran-2-ilo, 3,4-dihidro-1-benzopiran-4-ilo, 3,4-dihidro-1-benzopiran-6-ilo, indazol-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinilo; debe entenderse que cualquiera de estos sistemas de anillos puede estar sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde Ar¹ es benzofuranilo, en particular 2-benzofuranilo y/o 3-benzofuranilo; debe entenderse que el sistema de anillos benzofuranilo puede estar sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde uno o más de los siguientes grupos heterocíclicos en la definición de R² están restringidos: 3,4,5,6-tetrahidropiranilo está restringido a 3,4,5,6-tetrahidropiran-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidrotiopiranilo está restringido a 3,4,5,6-tetrahidrotiopiran-4-ilo, piperidinilo está restringido a 1-piperidinilo o 4-piperidinilo; debe entenderse que cualquiera de estos grupos heterocíclicos puede estar sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

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

25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde uno o más de los grupos heterocíclicos en las definiciones de Ar¹, R² y R⁰ están restringidos como se indica en las realizaciones anteriormente en este documento.

30 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas del mismo, donde:

R¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, tienilo, piperidinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tienilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobzofuranilo, 1,3-dihidro-isobenzofuranilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 3,4-dihidro-1-benzopiranilo, indazolilo; donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo seleccionados independientemente, y alquiloxiC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo seleccionados independientemente; en particular, donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH(CH₃)₂, y OCF₃;

R² es hidrógeno o metilo; en particular metilo;

Z es metileno;

L es alcanodiiloC₁₋₃, en particular metileno, etilideno o 1,2-etanodiilo;

45 R³ es hidrógeno;

R⁴ es metilo;

R⁵ es hidrógeno;

X es CH;

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

50 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas del mismo, donde:

R¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en imidazol-1-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 1-piperidinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tien-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tien-2-ilo, 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo, 2,3-dihidro-3-benzofuranilo, 2,3-dihidro-7-benzofuranilo, 2,3-dihidro-2-benzofuranilo, 1,3-dihidro-1-isobenzofuranilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo-[1,5-a]piridin-3-ilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, 3,4-dihidro-1-benzopiran-2-ilo, 3,4-dihidro-1-benzopiran-4-ilo, 3,4-dihidro-1-benzopiran-6-ilo, indazol-3-ilo; donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo seleccionados independientemente, y alquiloxiC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo seleccionados independientemente; en particular, donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH(CH₃)₂, y OCF₃;

R² es hidrógeno o metilo; en particular metilo;

Z es metileno;

L es alcanodiiloC₁₋₂, en particular metileno o etilideno;

R³ es hidrógeno;
 R⁴ es metilo;
 R⁵ es hidrógeno;
 X es CH;

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

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas del mismo, donde:

10 R¹ es 2-benzofuranilo o 3-benzofuranilo; sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo seleccionados independientemente, y alquiloxiC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo seleccionados independientemente; en particular, dichos sustituyentes cada uno está seleccionado independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH(CH₃)₂, y OCF₃;

15 R² es hidrógeno o metilo; en particular metilo;

Z es metileno;

L es alcanodiiloC₁₋₂, en particular metileno o etilideno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es metilo;

20 R⁵ es hidrógeno;

X es CH;

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

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas del mismo, donde:

25 R¹ es 2-benzofuranilo o 3-benzofuranilo, sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo seleccionados independientemente; en particular, donde dichos sustituyentes cada uno está seleccionado independientemente del grupo que consiste en F, Cl, y CF₃;

30 R² es metilo; en particular, donde el átomo de carbono sustituido con R² tiene la configuración R;

Z es metileno;

L es metileno o etilideno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es metilo;

35 R⁵ es hidrógeno;

X es CH;

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

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

40 2-[[2,3-dihidro-4-(trifluorometil)-2-benzofuranil]metil]-3,4-dihidro-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (mezcla de R y S),

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

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

45 (3R)-2-[[3-(ciclopropiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,

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

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

50 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[5-(2,2,2-trifluoroetil)-3-tienil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,

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

55 (3R)-2-[(5-bromo-2,3-dihidro-7-benzofuranil)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,

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

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

60 (3R)-2-[[2,3-dihidro-4-(1-metiletoxi)-7-benzofuranil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,

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

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

65 (3R)-2-[2-(3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)-2-oxoetil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,

- (3R)-2-[(5-bromo-1,2-bencisotiazol-3-il)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(7-bromo-1,2-bencisotiazol-3-il)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 5 (3R)-2-[2-[3-(ciclopropiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 10 (3R)-2-[(5-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-(1,2-bencisotiazol-3-ilmetil)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-2-[[3-(1-metiletil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 15 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-2-[[5-(1-metiletil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[1-[3-(ciclopropiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]ciclopropil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 20 (3R)-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[6-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(5-cloro-1,2-bencisoxazol-3-il)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 25 (3R)-2-[(6-bromo-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(5-cloro-1-benzofuran-3-il)metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 30 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[5-(trifluorometil)-1,2-bencisoxazol-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(5-cloro-6-fluoro-1-benzofuran-3-il)metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 35 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[5-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(5,7-dicloro-1-benzofuran-3-il)metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[[5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 40 (3R)-2-[(7-bromo-1-benzofuran-3-il)metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 45 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1R o 1S)-1-[5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-3-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1S o 1R)-1-[5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-3-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 50 (3R)-2-[[5-fluoro-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[[6-fluoro-5-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[6-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 55 2-[1-(5-cloro-6-fluoro-1-benzofuran-3-il)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[7-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[5-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 60 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1R o 1S)-1-[6-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1S o 1R)-1-[6-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[(1S o 1R)-1-(5-cloro-6-fluoro-1-benzofuran-3-il)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 65 2-[(1R o 1S)-1-(5-cloro-6-fluoro-1-benzofuran-3-il)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-

- 1,6-diona,
 (3R)-2-[(5-cloro-6,7-difluoro-1-benzofuran-3-il)metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(5-cloro-7-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il)metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 5 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1R o 1S)-1-[5-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1S o 1R)-1-[5-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 10 (3R)-2-[(5-cloro-7-fluoro-1-benzofuran-3-il)metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[(5-cloro-7-fluoro-1-benzofuran-3-il)metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(5,6-dicloro-1-benzofuran-3-il)metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 15 2-[(5,6-dicloro-1-benzofuran-3-il)metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,
 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.
- En una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:
- 20 (3R)-2-[3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-4-metilbencil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[2-[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(1S o 1R)-1-[3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 25 (3R)-2-[(1R o 1S)-1-[3-(ciclopropiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(1S o 1R)-1-[3-(ciclopropiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(1R o 1S)-1-[3-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil]etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(1S o 1R)-1-[3-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil]etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 30 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(2-[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il)metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(3R y 3S)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-il]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (mezcla de diastereómeros),
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1R o 1S)-1-metil-6-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 40 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1S o 1R)-1-metil-6-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(6-bromo-2-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(6-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 45 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 50 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(5R o 5S)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido-[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(5S o 5R)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido-[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido-[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 55 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(6R o 6S)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(6S o 6R)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 60 (3R)-2-[5,7-bis(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(6R o 6S)-6-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(6S o 6R)-6-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 65 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]metil]-3,4-dihidro-

- 2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[5R o 5S)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[5S o 5R)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{2-oxo-2-[3-(trifluorometil)-piperidin-1-il]etil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[5R o 5S)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[5S o 5R)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(6-cloro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(1R o 1S)-1-(5-cloro-6-fluoro-1-benzofuran-3-il)etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(1S o 1R)-1-(5-cloro-6-fluoro-1-benzofuran-3-il)etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1R o 1S)-1-[5-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1S o 1R)-1-[5-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1S o 1R)-1-[5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-3-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1R o 1S)-1-[5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-3-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(1R o 1S)-1-[5-fluoro-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(1S o 1R)-1-[5-fluoro-6-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1S)-1-[6-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(1R o 1S)-1-[6-fluoro-5-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(1S o 1R)-1-[6-fluoro-5-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(1R o 1S)-1-(5-cloro-1-benzofuran-3-il)etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(1S o 1R)-1-(5-cloro-1-benzofuran-3-il)etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(1S o 1R)-1-(5-cloro-7-fluoro-1-benzofuran-3-il)etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 (3R)-2-[(1R o 1S)-1-(5-cloro-7-fluoro-1-benzofuran-3-il)etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,
 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

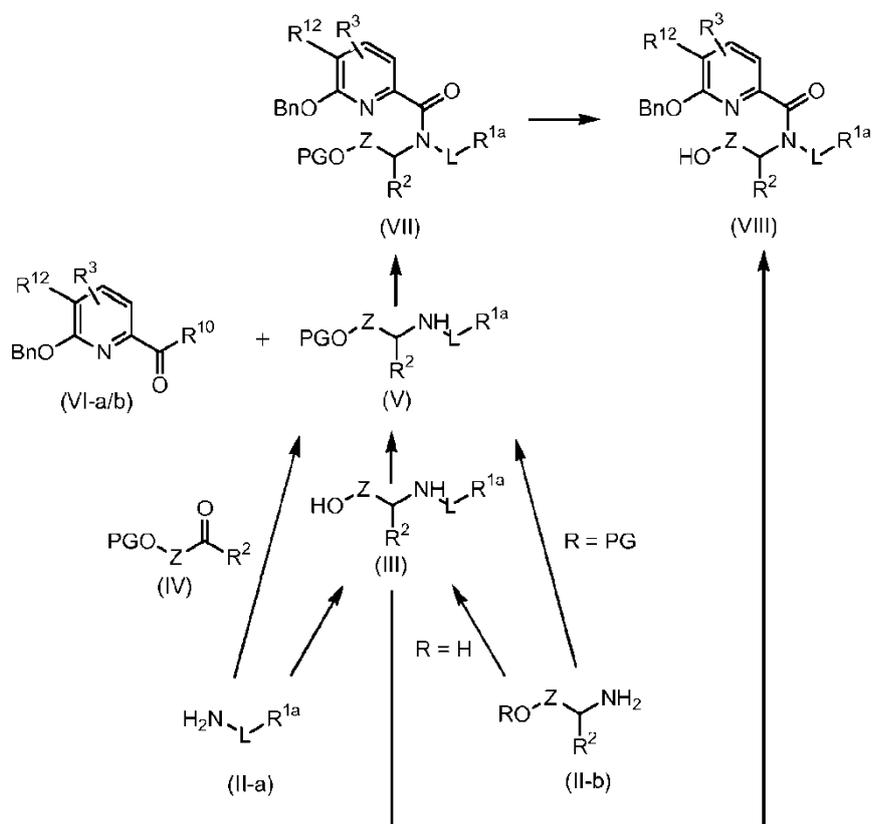
- En una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:
 2-[[3-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-4-metilfenil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[2-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]etil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 3,4-dihidro-2-[1-[3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[1-[3-(ciclopropiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]etil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 3,4-dihidro-2-[1-[3-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil]etil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[2-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]-4-tiazolil]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[2-oxo-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-3-pirrolidinil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[[1,3-dihidro-1-metil-6-(trifluorometil)-1-isobenzofuranil]metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[(6-bromo-3,4-dihidro-2-metil-2H-1-benzopiran-2-il)metil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[4,5,6,7-tetrahidro-6-(trifluorometil)benzo[b]tien-3-il]metil]-2H-

- pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[4,5,6,7-tetrahidro-5-(trifluorometil)benzo[b]tien-2-il]metil]-2H-
 pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[4,5,6,7-tetrahidro-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]metil]-
 5 2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[5,6,7,8-tetrahidro-6-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-
 il]metil]-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 2-[2,3-dihidro-5,7-bis(trifluorometil)-3-benzofuranil]-3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirido[1,2-
 a]pirazina-1,6-diona,
 10 3,4-dihidro-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[4,5,6,7-tetrahidro-5-(trifluorometil)benzo[b]tien-3-il]metil]-2H-
 pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona,
 tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,
 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.
- 15 Todas las posibles combinaciones de las realizaciones interesantes indicadas anteriormente se consideran englobadas dentro del alcance de esta invención.

Preparación de los compuestos

- 20 La presente invención también engloba procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I), intermedios y subgrupos de los mismos. Los expertos en la materia apreciarán que, en las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxil, amino o carboxil, donde estos se desean en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Pueden usarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica convencional, por ejemplo, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1999.
- 25 Como alternativa, en presencia de grupos funcionales reactivos, los expertos en la materia pueden considerar el calibrado de las condiciones generales de reacción sobre la base del conocimiento convencional en química, para evitar reacciones secundarias indeseadas.
- 30 Cuando se describen varios métodos para obtener la misma estructura, la elección de un método sobre otro también puede minimizar las reacciones secundarias indeseadas.
- 35 Los compuestos de fórmula (I) y los subgrupos de los mismos pueden prepararse por una sucesión de etapas como se describe a continuación en este documento. Generalmente se preparan a partir de materiales de partida que están disponibles en el mercado o se preparan por medios convencionales obvios para los expertos en la materia. Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse usando procesos sintéticos convencionales habitualmente usados por los expertos en la materia de química orgánica.
- 40 Los expertos en la materia percibirán que, en algunas realizaciones, puede usarse calentamiento con microondas en lugar de calentamiento convencional para acortar el tiempo de reacción global.
- 45 A continuación, se muestra la preparación general de algunos ejemplos típicos. Todas las variables se definen como se describe en el alcance de la invención salvo que se mencione de otro modo o salvo que el contexto indique otra cosa. En los siguientes ejemplos, R^{1a} es fenilo, *p*-metoxifenilo, Ar¹ o Ar², salvo que se mencione de otro modo o salvo que el contexto indique otra cosa.

Procedimientos experimentales - Esquema 1



Esquema 1

Procedimiento experimental 1

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

15 Como alternativa, el intermedio (III) puede obtenerse por aminación reductora, partiendo del aminoalcohol (II-b) apropiado, en presencia del compuesto carbonilo deseado, tal como, por ejemplo, una cetona o un aldehído. La reacción puede realizarse típicamente en presencia de un disolvente adecuado, tal como MeOH (metanol) y un agente reductor, tal como NaBH₄ (borohidruro sódico) o NaCNBH₃ (cianoborohidruro sódico). La agitación previa de la mezcla en ausencia del agente reductor con calentamiento, y la posterior adición del agente reductor a temperatura inferior, puede potenciar el resultado de la reacción.

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

Procedimiento experimental 2

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

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

apreciarán que el intermedio (V) también puede obtenerse a través de condiciones convencionales de aminación reductora, partiendo de un intermedio de estructura (II-b), donde R es el grupo protector (PG) deseado.

Procedimiento experimental 3

5 Un intermedio de fórmula (VII), donde
PG es un grupo protector;
y todas las demás variables se definen como se describe en el alcance de la invención, puede obtenerse a través de
10 acilación del intermedio (V) con un intermedio de estructura (VI), donde R¹² es hidrógeno o bromo;
R¹⁰ es hidroxilo o cloro.

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

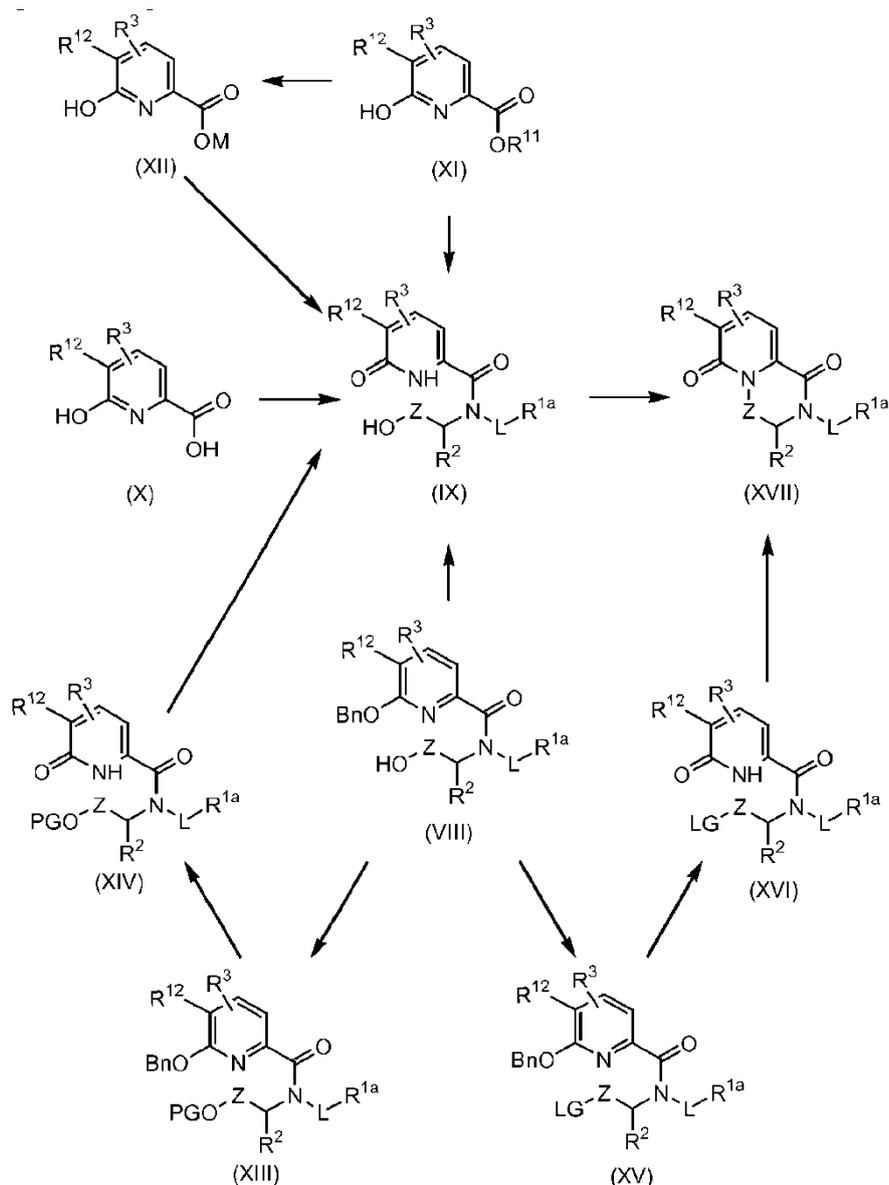
20 Como alternativa, la acilación puede conseguirse haciendo reaccionar el intermedio (V) con un intermedio de fórmula
(VI-b). La reacción puede realizarse, por ejemplo, agitando los materiales de partida en presencia de una base, tal
como DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como DMF.

Procedimiento experimental 4

25 Un intermedio de fórmula (VIII), donde
R¹² es hidrógeno o bromo;
y todas las demás variables se definen como se describe en el alcance de la invención, puede obtenerse por
desprotección del intermedio (VII), por métodos conocidos para los expertos en la materia. En el caso de un grupo
protector de sililo, por ejemplo, un método convencional sería tratar el intermedio (VII), disuelto en un disolvente
30 adecuado, tal como THF, con una fuente de fluoruro, tal como TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio).

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

Procedimientos experimentales - Esquema 2



Procedimiento experimental 5

5 Un intermedio de fórmula (IX), donde R^{12} es hidrógeno o bromo; y todas las demás variables se definen como se describe en el alcance de la invención, puede obtenerse por desbencilación del intermedio (VIII), usando métodos convencionales conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, la bencilación puede conseguirse agitando una solución de intermedio (VIII) en un disolvente adecuado, tal como MeOH o MeOH/THF, y en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como Pd al 10%/C (paladio sobre carbono), en atmósfera de hidrógeno.

15 Como alternativa, el intermedio (IX) puede obtenerse por síntesis de amida partiendo de un éster adecuado, tal como el intermedio (XI), donde R^{11} es, por ejemplo, un grupo metilo. Las condiciones típicas implican agitar una solución del éster en un disolvente adecuado, tal como MeOH, en presencia de un aminoalcohol deseado de estructura (III) a reflujo. Como alternativa, partiendo también del intermedio (XI), puede obtenerse el intermedio (IX) usando un método de 2 etapas. En primer lugar, el éster (XI) puede saponificarse para dar el intermedio (XII), donde M es un metal. La reacción puede realizarse, por ejemplo, añadiendo un hidróxido, tal como LiOH (hidróxido de litio), a una solución de éster (XI) en un disolvente polar adecuado o en una mezcla de disolventes miscibles de los que uno es muy polar, tal como THF y agua. Calentar la mezcla de reacción puede potenciar el resultado de la reacción. En la segunda etapa, el intermedio (XII) puede hacerse reaccionar con un aminoalcohol de estructura (III), para producir el intermedio (IX). Típicamente, pueden aplicarse condiciones de acoplamiento peptídico, tales como agitación del material de partida, disuelto en un disolvente adecuado, tal como DMF, en presencia de un agente de

acoplamiento peptídico, tal como HBTU. Los expertos en la materia apreciarán que cuando una base, tal como DIPEA, está presente en la mezcla, la reacción produce directamente el intermedio ciclado (XVII). Calentar la mezcla de reacción puede potenciar el resultado de la reacción.

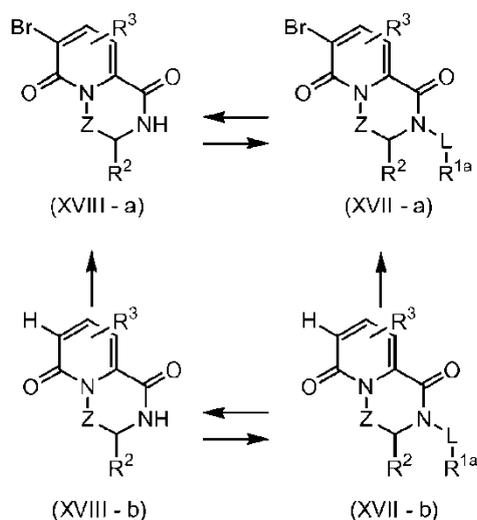
- 5 Como alternativa, el intermedio (IX) puede obtenerse partiendo del ácido (X) usando, por ejemplo, condiciones convencionales de acoplamiento peptídico, tales como agitación del intermedio (X) y el aminoalcohol (III) deseado, disuelto en un disolvente adecuado, tal como DMF, en presencia de un reactivo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

Procedimiento experimental 6

- 25 Un intermedio de fórmula (XVII), donde R¹² es hidrógeno o bromo; y todas las demás variables se definen como se describe en el alcance de la invención, puede obtenerse a través de ciclación intramolecular, por ejemplo, aplicando condiciones de Mitsunobu al intermedio (IX). La reacción puede realizarse tratando una solución de intermedio (IX) en un disolvente inerte y seco adecuado, tal como THF, con una especie azodicarboxilato, tal como DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo), en presencia de una fosfina, tal como trifetilfosfina, en atmósfera inerte. Puede usarse enfriamiento previo de la solución.

- 35 Como alternativa, partiendo del intermedio (VIII) puede usarse un método de 3 etapas. En primer lugar, la función hidroxilo libre en el intermedio (VIII) puede convertirse en un grupo saliente adecuado. Por ejemplo, el intermedio (XV-a), donde LG = cloro, puede obtenerse en condiciones suaves disolviendo el intermedio (VIII) en un disolvente adecuado, tal como DCM, y tratándolo con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo. El enfriamiento previo de la solución antes de la adición del agente de cloración puede potenciar el resultado de la reacción. El intermedio (XV) después puede experimentar desbencilación para dar el intermedio (XVI), usando métodos convencionales compatibles con la presencia del grupo saliente. En el caso del intermedio (XV-a), por ejemplo, la desbencilación puede conseguirse tratando el intermedio, disuelto en un disolvente adecuado e inerte, tal como DCM, con un ácido de Lewis tal como BBr₃ (tribromuro de boro). El enfriamiento previo de la mezcla de reacción antes de la adición del ácido de Lewis puede potenciar el resultado de la reacción. Finalmente, el intermedio (XVI) puede procesarse al intermedio (XVII) usando condiciones convencionales de sustitución. Por ejemplo, partiendo del intermedio (XVI-a), donde LG = cloro, el cierre del anillo puede conseguirse tratando el sustrato, disuelto en un disolvente adecuado, tal como DMF, con una base, tal como NaH (hidruro sódico). El enfriamiento previo de la reacción y un nivel de dilución suficientemente alto para evitar reacciones intermoleculares puede potenciar el resultado de la reacción.

Procedimientos experimentales - Esquema 3



Esquema 3

Procedimiento experimental 7

5 Un intermedio de fórmula (XVIII-b), donde todas las variables se definen como se describe en el alcance de la invención, puede obtenerse a partir de un intermedio de estructura (XVII-b), donde todas las variables se definen como se menciona anteriormente en este documento, con la excepción del resto -L-R^{1a}, definido para la estructura (XVII-b) como cualquier tipo de grupo protector adecuado para nitrógeno amídico tal como, aunque sin restricción, un grupo bencilo (L = CH₂, R^{1a} = fenilo) o un grupo PMB (*p*-metoxibencilo, L = CH₂, R^{1a} = *p*-metoxifenilo).

15 El intermedio (XVII-b) puede convertirse en el intermedio (XVIII-b) mediante métodos de desprotección conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, cuando L = CH₂, R^{1a} = fenilo, la desprotección puede conseguirse tratando el intermedio (XVII-b), disuelto en un disolvente adecuado, tal como tolueno seco, con un ácido fuerte, tal como TfOH (ácido trifluorometanosulfónico). Calentar la mezcla de reacción en agitación puede potenciar el resultado de la reacción.

Procedimiento experimental 8

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

Ejemplo 1:

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

Ejemplos 2:

40 Cuando L es una de las variables descritas en el alcance de la invención, con la excepción de L que es un enlace covalente si R^{1a} está unido al resto de la molécula en un carbono aromático; la funcionalización puede conseguirse, por ejemplo, tratando el intermedio (XVIII-b), disuelto en un disolvente adecuado e inerte, tal como DMF, con una base, tal como NaH, seguido de la adición de un electrófilo. El enfriamiento previo de la mezcla de reacción puede potenciar el resultado de la reacción.

Procedimiento experimental 9

45 Un intermedio de fórmula (XVIII-a), donde todas las variables se definen como se describe en el alcance de la invención, puede obtenerse de un intermedio de estructura (XVII-a), donde todas las variables se definen como se

menciona anteriormente en este documento, con la excepción de el resto $-L-R^{1a}$, definido para la estructura (XVII-a) como cualquier tipo de grupo protector adecuado para un nitrógeno amídico tal como, aunque sin restricción, un grupo bencilo ($L = CH_2$, $R^{1a} = \text{fenilo}$) o un grupo PMB (p -metoxibencilo, $L = CH_2$, $R^{1a} = p\text{-metoxifenilo}$).

5 El intermedio (XVII-a) puede convertirse en el intermedio (XVIII-a) mediante métodos de desprotección conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, cuando $L = CH_2$, $R^{1a} = \text{fenilo}$, la desprotección puede conseguirse tratando el intermedio (XVII-a), disuelto en un disolvente adecuado, tal como tolueno seco, con un ácido fuerte, tal como TfOH. Calentar la mezcla de reacción en agitación puede potenciar el resultado de la reacción. Como alternativa, un intermedio de fórmula (XVIII-a) puede obtenerse partiendo de un intermedio de fórmula (XVIII-b) mediante bromación directa. Pueden usarse diferentes agentes de bromación. Por ejemplo, la reacción puede realizarse disolviendo el intermedio (XVIII-b) en una mezcla de disolventes tales como DCM/AcOH (ácido acético) y añadiendo bromo a la mezcla, o añadiendo NBS (*N*-bromosuccinimida) a una solución de intermedio (XVIII-b) en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo. La mezcla de reacción puede agitarse con calentamiento y en atmósfera inerte.

Procedimiento experimental 10

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

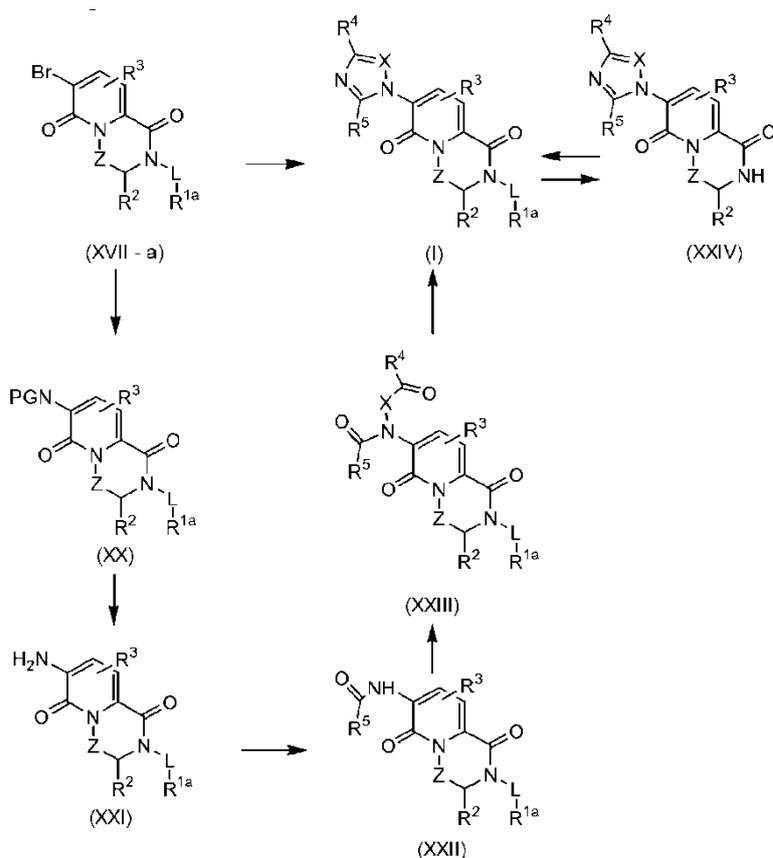
Ejemplo 1:

25 Cuando
L es una de las variables descritas en el alcance de la invención, con la excepción de L que es un enlace covalente si R^{1a} está unido al resto de la molécula en un carbono aromático; la funcionalización puede conseguirse, por ejemplo, tratando el intermedio (XVIII-a), disuelto en un disolvente adecuado e inerte, tal como DMF, con una base, tal como NaH, seguido de un electrófilo. El enfriamiento previo de la mezcla de reacción puede potenciar el resultado de la reacción.

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

35

Procedimientos experimentales - Esquema 4



Esquema 4

Procedimiento experimental 11

5
 10
 15
 20

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

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

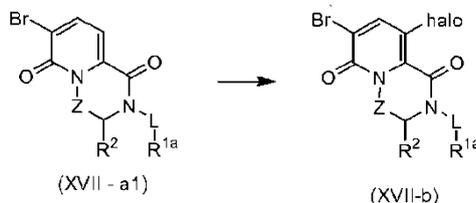
Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) puede obtenerse a través de síntesis de 5 etapas. En la primera etapa, el intermedio (XVII-a) puede convertirse en el intermedio (XX), donde PG es un grupo protector de nitrógeno mono- o divalente. Por ejemplo, cuando PG = acetilo, la reacción puede realizarse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

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

Como alternativa, cuando el resto -L-R^{1a} en el compuesto (I) corresponde a cualquier tipo de grupo protector adecuado para un nitrógeno amídico tal como, aunque sin restricción, un grupo bencilo (L = CH₂, R^{1a} = fenilo) o un grupo PMB (*p*-metoxibencilo, L = CH₂, R^{10a} = *p*-metoxifenilo), el compuesto puede convertirse adicionalmente a través de un método de dos etapas para generar otras estructuras que pueden describirse también con la fórmula general (I). En la primera etapa, el compuesto (I) puede convertirse en el intermedio (XXIV) mediante métodos de desprotección conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, cuando L = CH₂, R^{1a} = *p*-metoxifenilo, la desprotección puede conseguirse tratando el compuesto (I), disuelto en un disolvente adecuado, tal como tolueno seco, con un ácido fuerte, tal como TfOH. Calentar la mezcla de reacción en agitación puede potenciar el resultado de la reacción. En la segunda etapa, el intermedio (XXIV) puede convertirse en un compuesto de fórmula general (I), mediante métodos conocidos de N-funcionalización.

Por ejemplo, cuando L es una de las variables descritas en el alcance de la invención, con la excepción de L que es un enlace covalente si R^{1a} está unido al resto de la molécula en un carbono aromático; una posibilidad sería tratar el intermedio (XXIV), disuelto en un disolvente adecuado e inerte, tal como DMF, con una base, tal como NaH, seguido de un electrófilo. El enfriamiento previo de la mezcla de reacción y condiciones anhidras pueden potenciar el resultado de la reacción.

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



Esquema 4a

Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) que alberga un grupo R^{1a} que puede experimentar manipulación adicional, podría convertirse en otros compuestos descritos también con la fórmula general (I), mediante una o varias transformaciones químicas posteriores conocidas para los expertos en la materia. Por ejemplo, si R^{1a} es un sistema de anillos halogenado, el correspondiente compuesto deshalogenado puede obtenerse agitando una solución de compuesto (I) en un disolvente adecuado, tal como MeOH o MeOH/THF, y en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como Pd al 10%/C (paladio sobre carbono), en atmósfera de hidrógeno. Calentar la mezcla de reacción o una alta presión de hidrógeno puede potenciar el resultado de la reacción.

Los materiales de partida pueden obtenerse en el mercado o pueden prepararse por los expertos en la materia.

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

Los expertos en la materia apreciarán que, en los procesos descritos anteriormente, se puede necesitar el bloqueo de los grupos funcionales de compuestos intermedios por grupos protectores. En caso de que los grupos funcionales de compuestos intermedios se bloquearan por grupos protectores, pueden desprotegerse después de una etapa de reacción.

En todas estas preparaciones, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, si fuera

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

Las formas quirales puras de los compuestos de fórmula (I) forman un grupo preferido de compuestos. Por lo tanto, las formas quirales puras de los intermedios y sus formas salinas son particularmente útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I) quirales puros. Además, las mezclas enantioméricas de los intermedios son útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I) con la configuración correspondiente.

Farmacología

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

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

Un experto en la materia estará familiarizado con nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación para las enfermedades y afecciones mencionadas en este documento. Por ejemplo, la quinta edición del Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5™) de la American Psychiatric Association utiliza términos tales como trastornos neurocognitivos (NCD) (tanto mayores como leves), en particular, trastornos neurocognitivos debidos a enfermedad de Alzheimer, debidos a lesión cerebral traumática (TBI), debidos a enfermedad con cuerpos de Lewy, debidos a enfermedad de Parkinson o a NCD vascular (tal como NCD vascular presente con infartos múltiples). Dichas expresiones pueden usarse como una nomenclatura alternativa para algunas de las enfermedades o afecciones mencionadas en este documento por los expertos en la materia.

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

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

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

El término "sujeto", como se usa en este documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, mucho más preferiblemente un ser humano, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

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

La invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), y las sales de adición de ácidos

o bases farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para su uso en la modulación de la actividad γ -secretasa.

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

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

15 La invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada de un trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer, trastorno neurocognitivo debido a lesión cerebral traumática, trastorno neurocognitivo debido a enfermedad con cuerpos de Lewy, trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Parkinson o trastorno neurocognitivo vascular.

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

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

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

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

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

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

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

50 En la invención, se da preferencia particular a compuestos de fórmula (I), y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos con un valor de IC_{50} para la inhibición de la producción de péptido A β 42 de menos de 1000 nM, preferiblemente menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 50 nM, incluso más preferiblemente menos de 20 nM determinada por un ensayo adecuado, tal como el ensayo usado en los ejemplos a continuación.

55 Los compuestos de fórmula (I), y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente seres humanos para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

60 En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, se describe en este documento un método de tratamiento de un sujeto, en particular animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padece, o un método de prevención en un sujeto, en particular animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padece una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

65 Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferiblemente administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, a un sujeto, en particular animales

de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

Por lo tanto, la descripción también se refiere a un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección de enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, alteración cognitiva leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, demencia pugilística, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

La descripción también se refiere a un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada de trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer, trastorno neurocognitivo debido a lesión cerebral traumática, trastorno neurocognitivo debido a enfermedad con cuerpos de Lewy, trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Parkinson o trastorno neurocognitivo vascular, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

La presente descripción también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I), y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para la modulación de la actividad γ -secretasa que provoca una disminución en la cantidad relativa de péptidos A β 42 producida.

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

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

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

Los compuestos de la presente invención, que pueden ser adecuados para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer o los síntomas de la misma, pueden administrarse en solitario o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, y cada uno de los agentes terapéuticos adicionales en su propia formulación de dosificación farmacéutica diferente. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, y un agente terapéutico pueden administrarse al paciente juntos en una única composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones diferentes de dosificación oral.

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

Por consiguiente, la presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

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

Por facilidad de administración, los presentes compuestos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con

la fórmula (I), y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos puede formularse en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas, pueden citarse todas las composiciones habitualmente empleadas para fármacos de administración sistémica.

5 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho vehículo una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma monodosis adecuada, en particular, 10 para administración oral, rectal, percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma oral de dosificación, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los 15 comprimidos y las cápsulas representan las formas orales monodosis más ventajosas en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo habitualmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en que el vehículo comprende solución salina, 20 solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Pueden formularse soluciones inyectables que contienen un compuesto de fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en un aceite para acción prolongada. Los aceites apropiados para este propósito son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de 25 sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres sintéticos de glicerol de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de estos y otros aceites. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están pretendidas para convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo opcionalmente 30 comprende un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, que son aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser de ayuda para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversos modos, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un aplicador puntual, como una pomada. Las sales de adición de 35 ácidos o bases de compuestos de fórmula (I) debido a su solubilidad aumentada en agua sobre la correspondiente forma de base o ácido, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma monodosis por la facilidad de administración y la uniformidad de la dosificación. Forma monodosis, como se usa en 40 este documento, se refiere a unidades físicamente concretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas monodosis son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobrecitos de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos. 45

Como los compuestos de acuerdo con la invención son compuestos potentes que se pueden administrar por vía oral, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para administración oral son especialmente ventajosas.

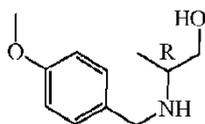
50 Para potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I), las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. También los codisolventes, tales como 55 alcoholes, pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en composiciones farmacéuticas.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica preferiblemente comprenderá del 0,05 al 99% en peso, más preferiblemente del 0,1 al 70% en peso, incluso más preferiblemente del 0,1 al 50% en peso del compuesto de fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, 60 y del 1 al 99,95% en peso, más preferiblemente del 30 al 99,9% en peso, incluso más preferiblemente del 50 al 99,9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

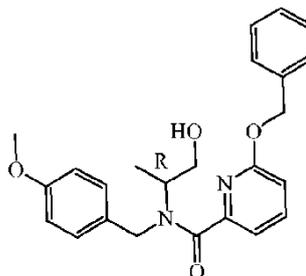
Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. En caso de que no se indique estereoquímica específica para un estereocentro de un compuesto, esto significa que el compuesto se obtuvo como una mezcla de los 65 enantiómeros R y S.

Ejemplos

A partir de ahora en este documento, el término "NaH" significa hidruro sódico (al 60% en aceite mineral); "DCM" significa diclorometano; "LiBr" significa bromuro de litio; "POCl₃" significa oxiclورو de fósforo; "MeOH" significa metanol; "sat." significa saturado; "LCMS" significa cromatografía líquida/espectrometría de masas; "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento; "sol." significa solución; "ac." significa acuoso; "t.a." significa temperatura ambiente; "tBu" significa terc-butilo; "AcOH" significa ácido acético; "TFA" significa ácido trifluoroacético; "p.f." significa punto de fusión; "N₂" significa nitrógeno; "RP" significa fase inversa; "min" significa minuto(s); "h" significa hora(s); "Na₂SO₃" significa sulfito sódico; "EtOAc" significa acetato de etilo; "Et₃N" significa trietilamina; "EtOH" significa etanol; "equiv." significa equivalente; "m.r." significa mezcla(s) de reacción; "DIPE" significa éter diisopropílico; "THF" significa tetrahidrofurano; "DMF" significa *N,N*-dimetil formamida; "iPrOH" significa 2-propanol; "LDA" significa diisopropilamida de litio; "NH₃" significa amoniaco; "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos; "TBAF" significa fluoruro de tetrabutilamonio; "OR" significa rotación óptica; "DIPEA" significa diisopropilamina; "NH₄HCO₃" significa bicarbonato de amonio; "NH₄OAc" significa acetato de amonio; "TfOH" significa ácido trifluorometanosulfónico; "v/v" significa % en volumen/volumen; "p/v" significa en peso/volumen; "Cs₂CO₃" significa carbonato de cesio; "DIAD" significa azodicarboxilato de diisopropilo; "DMAP" significa 4-dimetilamino-piridina; "HBTU" significa *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato; "CO₂" significa dióxido de carbono; "iPrNH₂" significa isopropilamina; "Na₂CO₃" significa carbonato sódico; "HCl" significa ácido clorhídrico; "K₂CO₃" significa carbonato potásico; "K₃PO₄" significa fosfato potásico; "MgSO₄" significa sulfato de magnesio; "Na₂SO₄" significa sulfato sódico; "NaBH₄" significa borohidruro sódico; "LiAlH₄" significa hidruro de litio y aluminio; "Et₂O" significa éter dietílico; "NaHCO₃" significa hidrogenocarbonato sódico; "NaOH" significa hidróxido sódico; "NH₄Cl" significa cloruro de amonio; "Pd/C" significa paladio sobre carbono; "Et" significa etilo; "Me" significa metilo; "Pd₂(dba)₃" significa tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0); "Xantphos" significa 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno; "H₂" significa hidrógeno; "TPP" significa trifenilfosfina; "X-Phos" significa 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo; "MsCl" significa cloruro de metanosulfonilo; "TLC" significa cromatografía en capa fina, "DDQ" significa 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona y "DABCO" significa 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.

A. Preparación de los intermedios**Ejemplo A1****a) Preparación de intermedio 1**

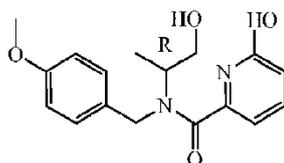
Se disolvió *p*-anisaldehído (7,4 ml, 61 mmol) en MeOH (300 ml), después se añadieron D-alaninol (5,0 g, 66 mmol) y NaHCO₃ (10,2 g, 121 mmol) y la reacción se agitó a 80°C durante 2 h. La m.r. después se enfrió hasta 25°C. Se añadió por partes NaBH₄ (2,3 g, 61 mmol) manteniendo al mismo tiempo la temperatura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

b) Preparación de intermedio 2

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

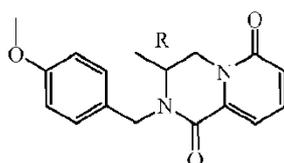
vacío para producir intermedio 2 como un aceite (1,51 g, 85%; enantiómero R).

c) Preparación de intermedio 3



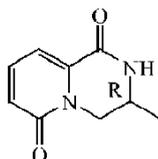
5 Se añadió Pd al 10%/C (0,187 g) a una solución de **intermedio 2** (1,87 g, 4,60 mmol) en MeOH (20 ml) a 0°C. La mezcla se hidrogenó (presión atmosférica) a t.a. durante 6 h. El catalizador se filtró a través de tierra diatomácea y el disolvente se evaporó al vacío para producir un aceite incoloro. El intermedio bruto 3 se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (rendimiento cuantitativo; enantiómero R).

d) Preparación de intermedio 4



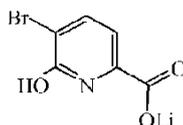
15 Se añadió DIAD (1,36 ml, 6,90 mmol) a una solución agitada de **intermedio 3** (material en bruto, 4,60 mmol) y TPP (1,8 g, 6,86 mmol) en THF seco (20 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Los disolventes después se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; hexanos/EtOAc 100/0 a 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 4 como un sólido blanco (927 mg, 68% en dos etapas; enantiómero R).

e) Preparación de intermedio 5



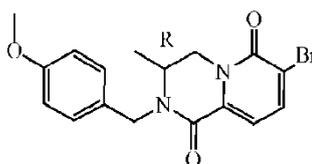
25 Se añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (30 ml) a una solución caliente (50°C), agitada de **intermedio 4** (10,5 g, 35 mmol) en TFA (175 ml) y anisol (4 g). Después de 2 h a esta temperatura la m.r. se enfrió hasta t.a. y se concentró al vacío. El residuo púrpura oscuro se disolvió en acetonitrilo (50 ml) y se añadió gota a gota a una sol. enfriada (-60°C) de NH₃ 7 M en MeOH (250 ml). La suspensión pardusca se filtró y se añadió sílice al filtrado. La mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, DCM/NH₃ 7 N en MeOH 100/0 a 96/4), para dar un sólido marrón, que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción (4 g, enantiómero R).

f) Preparación de intermedio 6



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

g) Preparación de intermedio 7

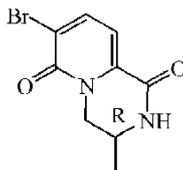


5 Se añadió gota a gota bromo (0,17 ml, 3,32 mmol) lentamente a una solución agitada de **intermedio 11** (0,825 g, 2,76 mmol) en DCM/AcOH 4:1 (15 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a t.a. durante una noche, después se diluyó con sol. ac. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; hexanos/EtOAc 100/0 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 7 como un aceite (530 mg, 51%; enantiómero R).

10 g) Preparación alternativa de intermedio 7

15 Se añadió por partes HBTU (16,2 g, 42,66 mmol) a una solución agitada de **intermedio 6** (material en bruto, 28,44 mmol), **intermedio 1** (5,55 g, 28,44 mmol) y DIPEA (7,3 ml, 42 mmol) en DMF (24 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 14 h, después se añadieron 0,5 equiv. adicionales de HBTU y DIPEA. La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h, después se vertió en sol. ac. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc/heptanos 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 7 como un aceite (7,03 g, 65% en dos etapas; enantiómero R).

20 h) Preparación de intermedio 8



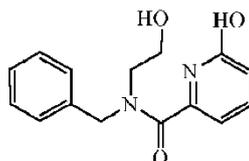
25 Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,5 ml, 5,62 mmol) a una solución agitada de **intermedio 7** (0,53 g, 1,4 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 2 h, después se diluyó con NaOH 1 M a pH = 8 y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/EtOAc 100/0 a 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 8 como un sólido (0,297 g, rendimiento cuantitativo, enantiómero R).

30 h1) Preparación alternativa de intermedio 8

35 A una mezcla agitada y enfriada en hielo de **intermedio 5** (4 g, 22,4 mmol) en DCM (50 ml) y AcOH (10 ml) se le añadió gota a gota bromo (1,6 ml, 31,4 mmol) en DCM (2,5 ml). Después de agitar durante 4 h a t.a. la m.r. se diluyó con DCM (200 ml) y se trató sucesivamente con sol. de Na₂SO₃ al 20% hasta que se obtuvo una m.r. incolora, y después con sol. ac. saturada de NaHCO₃ hasta pH neutro. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir un sólido blanquecino (4,5 g), que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

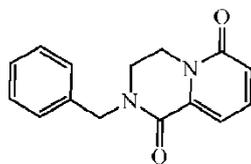
40 Ejemplo A2

a) Preparación de intermedio 9



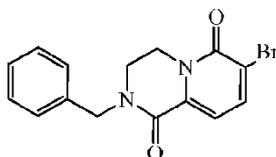
45 Se añadió *N*-benciletanolamina (26,3 ml, 182,84 mmol) a una mezcla de 2-hidroxi-6-piridinacarboxilato de metilo (14 g, 91,42 mmol) y MeOH (92 ml). La m.r. se agitó a reflujo hasta completarse la reacción. Después el disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 9 (23,2 g, 93%).

50 b) Preparación de intermedio 10



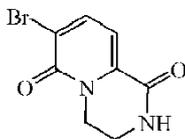
Se añadió DIAD (19,0 ml, 96,12 mmol) a una solución agitada de **intermedio 9** (17,45 g, 64,08 mmol) y TPP (25,21 g, 96,12 mmol) en THF seco (193 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/EtOAc 100/0 a 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar intermedio 10 como un sólido blanco (16,294 g, rendimiento cuantitativo).

c) Preparación de intermedio 11



Se añadió gota a gota bromo (0,67 ml, 12,96 mmol) lentamente a una solución agitada de **intermedio 10** (2,75 g, 10,8 mmol) en DCM/AcOH 4:1 (50 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a t.a. durante una noche, después se diluyó con sol. ac. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/EtOAc 100/0 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 11 como un sólido amarillo (rendimiento cuantitativo).

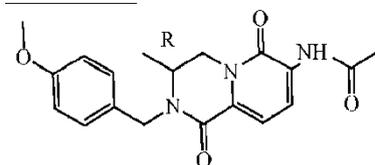
d) Preparación de intermedio 12



Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (5,05 g, 15,15 mmol) a una solución agitada de **intermedio 11** (5,4 ml, 60,6 mmol) en tolueno seco (50 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 24 h, después se diluyó con NH₃ sat. y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 94/6). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 12 como un sólido blanco (rendimiento cuantitativo).

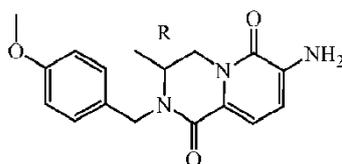
Ejemplo A3

a) Preparación de intermedio 13



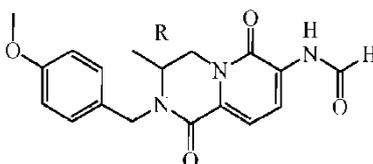
Se añadieron K₃PO₄ (0,731 g, 3,44 mmol), Pd₂(dba)₃ (63 mg, 0,06 mmol) y Xantphos (69 mg, 0,12 mmol) a una solución agitada de **intermedio 7** (0,65 g, 1,72 mmol) en THF seco (5 ml) a t.a., mientras se burbujeaba N₂ a través de la mezcla. Después de 10 min, se añadió acetamida (0,112 g, 1,89 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 10 min, después se agitó durante 3 h a 90°C en un recipiente cerrado. Después, la reacción se enfrió hasta t.a. y se añadieron sol. sat. de NaHCO₃ y EtOAc. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo una vez más con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; hexanos/EtOAc 100/0 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 13 como una espuma amarilla pálida (0,335 g, 56%; enantiómero R).

b) Preparación de intermedio 14



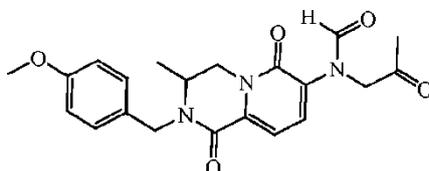
5 Se añadió HCl (6 N en 2-propanol, 0,5 ml, 2,82 mmol) a una solución de **intermedio 13** (0,335 g, 0,94 mmol) en MeOH (5 ml) a t.a. y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente después se evaporó, se añadieron sol. sat. de NaHCO₃ y EtOAc, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo una vez más y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El intermedio 14 en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción, y el rendimiento se consideró cuantitativo (enantiómero R).

10 c) Preparación de intermedio 15



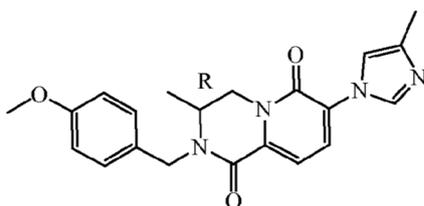
15 Se añadió gota a gota anhídrido acético (0,34 ml, 3,58 mmol) a ácido fórmico (0,5 ml, 14,13 mmol) a t.a. y se agitó durante 30 min a la misma temperatura. A esta solución se añadió gota a gota **intermedio 14** (material en bruto, 0,94 mmol) en THF (6 ml). La m.r. se agitó 16 h a 60°C, después se añadieron agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez más. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El intermedio 15 en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción, y el rendimiento se consideró cuantitativo (enantiómero R).

20 d) Preparación de intermedio 16



25 Se añadió gota a gota cloroacetona (0,19 ml, 2,35 mmol) a una suspensión agitada de **intermedio 15** (material en bruto, 0,94 mmol), K₂CO₃ (0,456 g, 3,29 mmol) and yoduro potásico (16 mg, 0,09 mmol) en DMF (3 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 16 h, después se añadieron agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo una vez más. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El intermedio 16 en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción, y el rendimiento se consideró cuantitativo (enantiómero R).

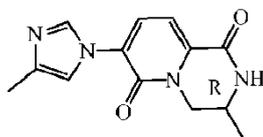
30 e) Preparación de intermedio 17



35 Se añadió NH₄OAc (0,362 g, 4,70 mmol) a una solución agitada de **intermedio 16** (material en bruto, 0,94 mmol) en AcOH (2 ml) a t.a. y la mezcla se agitó durante 1 h a reflujo. Después, la reacción se enfrió hasta t.a. y se vertió en agua a 0°C. Se añadió lentamente sol. ac. de NaOH al 50% hasta pH básico. El producto se extrajo con EtOAc (x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 17 como un aceite marrón pegajoso (0,2 g, 57% sobre 4 etapas; enantiómero R).

40

f) Preparación de intermedio 18



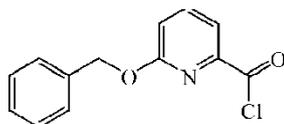
Se añadió TfOH (0,2 ml, 2,11 mmol) a una solución agitada de **intermedio 17** (0,2 g, 0,52 mmol) en tolueno seco (2,5 ml) a t.a. y la mezcla se agitó durante 2 h a reflujo. El disolvente después se evaporó. Se añadió sol. ac. de NaOH 1 N hasta pH 8 y los disolventes se evaporaron. El crudo se trituró con DCM-MeOH (9:1, v/v), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El intermedio 18 en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción, y el rendimiento se consideró cuantitativo (enantiómero R).

f1) Preparación alternativa de intermedio 18

En un primer vial equipado con una barra magnética de agitación y un septo de tapón a rosca, una solución de Pd₂(dba)₃ (0,055 g, 0,06 mmol) y 2-di-terc-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (0,06 g, 0,125 mmol) en dioxano (1,5 ml) y tolueno (7 ml) se lavó abundantemente con N₂ y después se agitó a 120°C durante 3 min. Un segundo vial, equipado con una barra magnética de agitación y un septo de tapón a rosca, se cargó con 4-metilimidazol (0,45 g, 5,5 mmol) y K₃PO₄ (2,12 g, 10 mmol), después con **intermedio 8** (1,312 g, 5 mmol) y también se lavó abundantemente con N₂. La solución de catalizador premezclada se añadió mediante una jeringa al segundo vial. La m.r. se calentó a 120°C durante 5 h. La reacción se enfrió hasta t.a., se diluyó con DCM, se lavó con salmuera y se neutralizó con NH₄Cl. Los disolventes se evaporaron hasta sequedad. El crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice; DCM/MeOH 95/5 a 80/20). Las fracciones se recogieron para dar intermedio 18 (1,33 g, 98%; enantiómero R).

Ejemplo A4

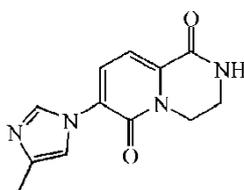
a) Preparación de intermedio 19



Se añadió cloruro de tionilo (0,4 ml, 4,86 mmol) a una solución de ácido 6-(benciloxi)-piridina-2-carboxílico (0,724 g, 3,24 mmol) y una gota de DMF en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, después el disolvente se retiró a presión reducida y el intermedio 19 en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción, y el rendimiento se consideró cuantitativo.

Ejemplo A5

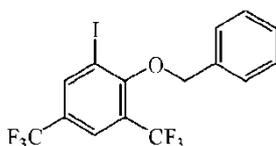
a) Preparación de intermedio 20



El intermedio 20 se obtuvo siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de **intermedio 18**.

Ejemplo A6

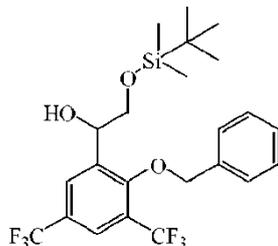
a) Preparación de intermedio 21



Se añadió NaH (4,78 g, 119,61 mmol) a una solución agitada de alcohol bencilico (13,6 ml, 131,57 mmol) en THF

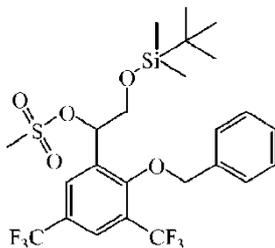
seco (50 ml) a 0°C. Después de 30 min, esta mezcla se añadió a una solución agitada de 2-bromo-1-yodo-3,5-bis(trifluorometil)benceno (19,27 g, 23,92 mmol) en THF seco (80 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche, después se inactivó con agua y se extrajo con heptanos. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; hexano). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 21 (7,83 g, 73%).

b) Preparación de intermedio 22



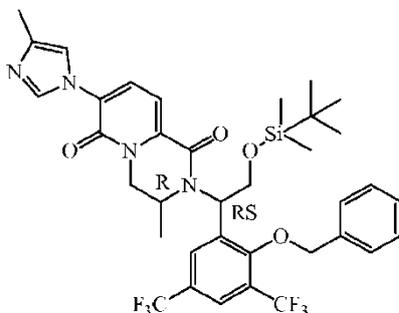
Se añadió gota a gota butil litio (2,5 M en hexano, 3,2 ml, 8,07 mmol) a una solución agitada de **intermedio 21** (3 g, 6,72 mmol) en THF seco (20 ml) a -78°C. La mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura, después se añadió gota a gota *t*-butildimetilsiloxiacetaldehído (1,4 ml, 7,40 mmol). La m.r. se agitó durante 2 h, después se inactivó con sol. sat. ac. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/DCM 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 22 como un aceite amarillo (1,20 g, 36%, mezcla de enantiómeros R y S).

c) Preparación de intermedio 23



Se añadió gota a gota MsCl (0,23 ml, 2,91 mmol) a una solución agitada de **intermedio 22** (1,2 g, 2,43 mmol) y DIPEA (0,7 ml, 4,12 mmol) en DCM (25 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante una noche a t.a., después se diluyó con DCM y se lavó con sol. sat. ac. de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se usó tal cual para la posterior etapa de reacción (1,389 g, rendimiento cuantitativo; mezcla de enantiómeros R y S).

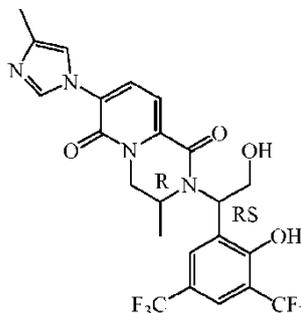
d) Preparación de intermedio 24



Se añadió NaH (0,084 mg, 2,10 mmol) a una solución agitada de **intermedio 18** (0,418 g, 1,62 mmol) y LiBr (0,168 mg, 1,94 mmol) en DMF (15 ml) a 0°C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 15 min y después se añadió gota a gota **intermedio 23** (1,389 g, material en bruto). La m.r. se agitó durante una noche a t.a. y después 2 h a 50°C. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 24 (96 mg, 8%;

R,RS).

e) Preparación de intermedio 25



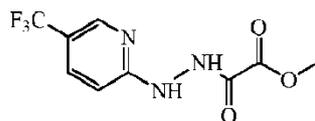
5

Se añadió por partes tribromuro de boro (0,055 ml, 0,57 mmol) a una solución agitada de **intermedio 24** (0,097 mg, 0,132 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, después se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El material en bruto se usó tal cual para la posterior etapa de reacción (70 mg, rendimiento cuantitativo; R,RS).

10

Ejemplo A7

15 a) Preparación de intermedio 26

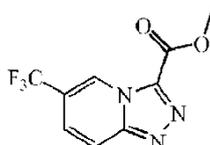


20

Se agitó 2-hidrazinil-5-trifluorometilpiridina (9,5 g, 53,63 mmol) en piridina (261 ml) y DMF (261 ml). Se añadió cloruro de metil oxalilo (7,885 g, 64,36 mmol) a 0°C. La m.r. se agitó durante 1 h, después los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en DCM/agua. El producto se precipitó y se retiró por filtración y se secó, para producir intermedio 26 (9,78 g, 69%).

25

b) Preparación de intermedio 27

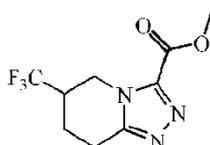


30

El **intermedio 26** (9,78 g, 37,16 mmol) se agitó en POCl₃ (73 ml) y la m.r. se calentó a reflujo durante 20 h, después se dejó enfriar. Se añadió cuidadosamente agua enfriada en hielo a 0°C, después se añadió DCM hasta que se formaron 2 capas sin ningún sólido restante. La mezcla se basificó con NaHCO₃ sólido. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 99/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 27 (2,03 g, 22%).

35

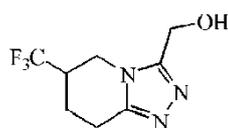
c) Preparación de intermedio 28



40

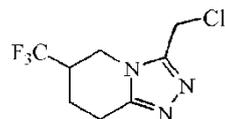
Se añadió Pd al 10%/C (0,43 g) a **intermedio 27** (1 g, 4,08 mmol) y MeOH (50 ml). La mezcla se hidrogenó (2 MPa (20 bar) de H₂) a 50°C durante 20 h. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se evaporó al vacío para producir intermedio 28 (1,05 g, usado tal cual en la siguiente etapa).

d) Preparación de intermedio 29



5 El **intermedio 28** (1,05 g, material en bruto) se agitó en THF (50 ml) y MeOH (50 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. Se añadió NaBH₄ (0,228 g, 6,02 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a t.a., después se añadió sol. sat. ac. de NH₄Cl y el disolvente se evaporó. Se añadió DCM, la mezcla se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío, para producir intermedio 29 (0,36 g).

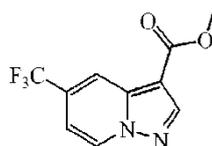
e) Preparación de intermedio 30



10 El **intermedio 29** (0,36 g) se agitó en DCM (9 ml) a 0°C en atmósfera de N₂. Se añadió cloruro de tionilo (0,387 g, 3,26 mmol) y la mezcla se dejó que alcanzara t.a. Después de control por TLC, la mezcla se evaporó y se coevaporó con tolueno y se usó tal cual en la siguiente etapa (0,39 g).

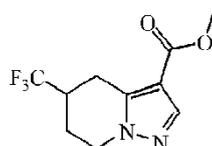
15 Ejemplo A8

a) Preparación de intermedio 31



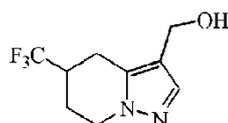
20 A 4-trifluorometilpiridina (4,37 g, 29,73 mmol) en DCM (30 ml) a 0°C se le añadió *o*-mesitilenosulfonilhidroxilamina (6,40 g, 29,73 mmol) en pequeñas partes. La m.r. se agitó a 0°C durante 1 h, después a t.a. durante 20 h. Después se añadió heptano. Se formó un sólido oleoso, que se filtró. Después de la filtración, el sólido blanco recogido se disolvió en DMF (50 ml), después se añadieron K₂CO₃ (6,16 g, 44,60 mmol) y propiolato de metilo (2,50 g, 29,73 mmol). La m.r. se agitó durante 20 h a t.a., después se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trató con DCM/sol. sat. ac. de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se lavó con sol. de HCl 1 N, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptanos/EtOAc 100/0 a 98/2) para producir intermedio 31 como un sólido blanco (2 g, 28%).

30 b) Preparación de intermedio 32



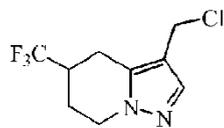
35 Siguiendo un procedimiento similar a uno presentado para la síntesis de intermedio 28, partiendo de **intermedio 31** se obtuvo intermedio 32 y se usó como un crudo para la posterior etapa sintética.

c) Preparación de intermedio 33



40 El **intermedio 32** (1,4 g, material en bruto) se disolvió en THF (0,5 ml) en atmósfera de N₂. Se añadió LiAlH₄ (1 M en THF, 5,6 ml, 5,64 mmol) a t.a. y la m.r. se agitó durante 1 h. La m.r. después se enfrió y se añadió cuidadosamente agua (10 ml). Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se trató con DCM, MeOH y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, para producir intermedio 33 (0,9 g).

45 d) Preparación de intermedio 34

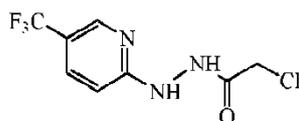


5 Siguiendo un procedimiento similar a uno presentado para la síntesis de **intermedio 30**, partiendo de **intermedio 33** se obtuvo **intermedio 34** y se usó como un crudo para la posterior etapa sintética.

Ejemplo A9

a) Preparación de intermedio 35

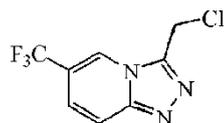
10



15 Se agitó 2-hidrazinil-5-trifluorometilpiridina (5 g, 28,23 mmol) en THF seco (50 ml) y Et₃N (2,856 g, 28,23 mmol). Se añadió cloruro de cloroacetilo (3,188 g, 28,23 mmol) a 0°C. La m.r. se agitó a 0°C durante 3 h, después se añadió agua enfriada en hielo y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó para producir **intermedio 35** (6,16 g, 86%).

b) Preparación de intermedio 36

20



25 El **intermedio 35** (3 g, 11,83 mmol) y POCl₃ (30 ml) se calentaron a reflujo durante 20 h, después el POCl₃ se evaporó y el residuo se agitó en agua enfriada en hielo. La capa acuosa se llevó hasta pH = 6 y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/acetonitrilo 98/2 a 90/10). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se retiró al vacío a 35°C, produciendo **intermedio 36** (1 g, 36%).

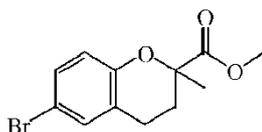
Ejemplo A10

30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito para la síntesis de **intermedio 30**, se prepararon los siguientes intermedios partiendo de los alcoholes disponibles en el mercado o conocidos correspondientes:

Estructura	Número de intermedio
<p>sal HCl</p>	37
	38

Ejemplo A11

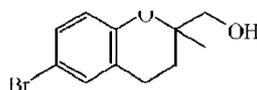
35 a) Preparación de intermedio 39



40 Se disolvió éster metílico del ácido 6-bromo-croman-2-carboxílico (3,5 g, 12,91 mmol) en THF (88 ml) en atmósfera de N₂, después la solución se enfrió hasta -72°C. Se añadió gota a gota LDA (2 M en THF, 8 ml, 16,14 mmol), y la m.r. se agitó a -70°C durante 1,5 h. Después se añadió gota a gota yoduro de metilo (8 ml, 129,1 mmol) en THF (5

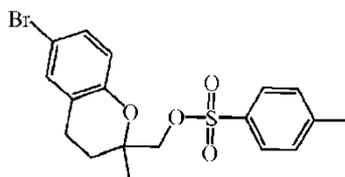
ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h mientras se alcanzaba temperatura ambiente. Después de este tiempo, se añadió MeOH (10 ml), seguido de EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se filtró, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 98/2). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó para producir intermedio 39 (1,6 g, 43%).

b) Preparación de intermedio 40



El **intermedio 39** (1,6 g, 5,61 mmol) se disolvió en THF (0,5 ml) en atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota borohidruro de litio (2 M en THF, 8,4 ml, 16 mmol) a t.a. y la m.r. se agitó durante 1 h. Se añadió borohidruro de litio adicional (4 ml) y la m.r. se agitó durante 1 h a t.a., después se añadió MeOH y la mezcla se dejó agitar durante 5 min. Después de este tiempo los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en DCM/agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 98/2) produjo intermedio 40.

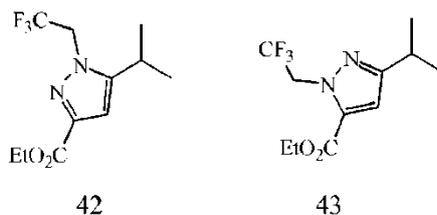
c) Preparación de intermedio 41



A una solución de **intermedio 40** (0,7 g, 2,72 mmol) en piridina (20 ml) a 0°C se le añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,571 g, 3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche, después el disolvente se retiró al vacío. Se añadió sol. ac. de NaHCO₃ y el producto se extrajo con DIPE. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH de 100/0 a 99/1). Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron, para producir intermedio 41 (0,5 g, 45%).

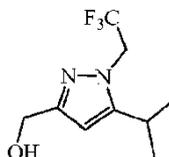
Ejemplo A12

a) Preparación de intermedios 42 y 43



Se disolvió NaH (1,23 g, 31,15 mmol) en DMF (200 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C. A esta solución se le añadió 5-isopropilpirazol-3-carboxilato de etilo (5,16 g, 28,33 mmol) en DMF (50 ml) durante 10 min a 0°C. Después de la adición, la m.r. se agitó durante 10 min a 0°C y después a t.a. durante 40 min. Posteriormente se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (4,5 ml, 31,15 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Después de este tiempo la m.r. se inactivó por la adición de EtOH a 0°C. Se añadió agua a la mezcla y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica después se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 60/40) para producir intermedio 42 (4,05 g, 54%) y el regioisómero intermedio 43 (1,52 g, 20%).

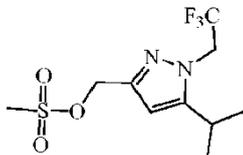
b) Preparación de intermedio 44



Siguiendo un procedimiento similar a uno presentado para la síntesis de intermedio 33, partiendo de **intermedio 42** se obtuvo intermedio 44 (68%).

c) Preparación de intermedio 45

5



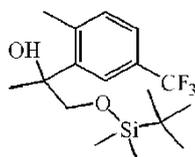
El **intermedio 44** (0,86 mg, 3,87 mmol) se disolvió en DCM (25 ml). La solución se enfrió hasta 0°C. Se añadieron MsCl (0,33 ml, 4,26 mmol) y Et₃N (0,6 ml, 4,26 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. hasta completarse. Después se añadió agua y la capa orgánica se lavó con sol. ac. sat. de Na₂CO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un crudo, que se usó en la posterior etapa sin purificación adicional.

10

Ejemplo A13

a) Preparación de intermedio 46

15

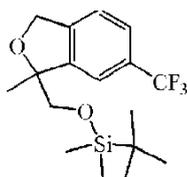


Se añadió gota a gota butil litio (1,6 M en hexano, 2,6 ml, 4,18 mmol) a una solución de 2-metil-5-(trifluorometil)bromobenceno (1 g, 4,18 mmol) en Et₂O (15 ml) a -78°C. La m.r. se agitó a -78°C durante 20 min y después se añadió 1-(*tert*-butildimetilsiloxi)-2-propanona (0,827 g, 4,39 mmol) en Et₂O (5 ml) y la m.r. se agitó adicionalmente durante 2 h a -78°C. La m.r. después se inactivó con agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 90/10). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron al vacío para dar intermedio 46 (1,036 g, 71%).

20

25

b) Preparación de intermedio 47

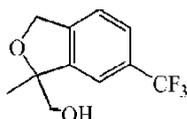


El **intermedio 46** (4,84 g, 13,89 mmol) se agitó en tetracloruro de carbono (194 ml). Se añadieron N-bromosuccinimida (2,719 g, 15,28 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,228 g, 1,39 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción después se lavó con sol. de NaOH 1 N, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, produciendo intermedio 47, que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción, y el rendimiento se consideró cuantitativo (4,8 g).

30

35

c) Preparación de intermedio 48

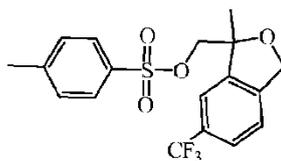


El **intermedio 47** (4,8 g, material en bruto) y una solución de TBAF en THF (40 ml; 1 M) se agitaron a t.a. durante 2 h. Se añadió sol. sat. de NH₄Cl y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (x 2) y una vez con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, produciendo intermedio 48. El material en bruto se usó tal cual para la posterior etapa de reacción, y el rendimiento se consideró cuantitativo (3,2 g).

40

45

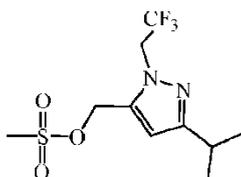
d) Preparación de intermedio 49



5 Siguiendo un procedimiento similar a uno presentado para la síntesis de intermedio 41, partiendo de **intermedio 48** se obtuvo intermedio 49.

5 Ejemplo A14

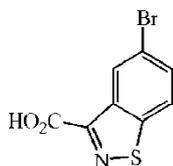
a) Preparación de intermedio 50



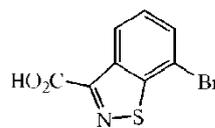
10 Siguiendo un procedimiento similar a uno presentado para la síntesis de intermedio 45, partiendo de **intermedio 43** se obtuvo intermedio 50.

15 Ejemplo A15

a) Preparación de intermedios 51 y 52



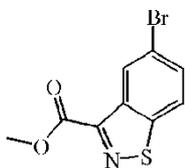
51



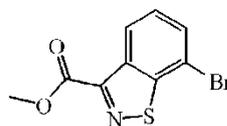
52

20 Se disolvió ácido 1,2-benzisotiazol-3-carboxílico (4 g, 22,32 mmol) en AcOH (64 ml). Se añadieron ácido nítrico (19 ml) y ácido sulfúrico (3,8 ml), seguido de bromo (1,7 ml, 33,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 70°C, después se dejó que alcanzara t.a. El residuo se vertió en agua enfriada en hielo y el precipitado se retiró por filtración. El material en bruto se usó tal cual para la posterior etapa (7,5 g, mezcla de intermedios 51 y 52 en una relación de 17:7 por LC-MS).

b) Preparación de intermedios 53 y 54



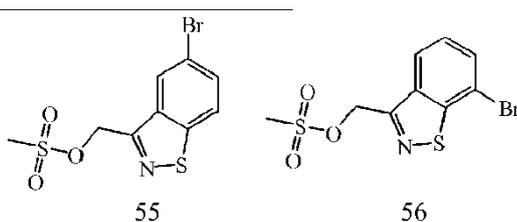
53



54

30 La mezcla en bruto de **intermedio 51** e **intermedio 52** (5,7 g) se disolvió en MeOH (300 ml). Se añadió ácido sulfúrico (10 ml) y la m.r. se agitó a 60°C durante 3 h. El disolvente se evaporó al vacío, se añadió DCM y la mezcla se enfrió con un baño de hielo. Se añadió cuidadosamente sol. sat. de NaHCO₃ hasta pH ~8. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para producir una mezcla de intermedios 53 y 54 en una relación de 21:11 por LC-MS, que se usó tal cual para la posterior etapa (4,4 g).

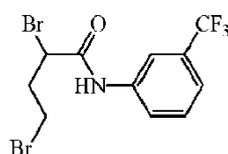
c) Preparación de intermedios 55 y 56



5 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de intermedio 40 e intermedio 45, partiendo de **intermedios 53 y 54** se obtuvieron intermedios 55 y 56.

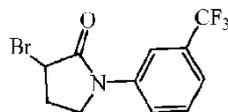
Ejemplo A16

a) Preparación de intermedio 57



10 Se añadieron Et₃N (1,2 ml, 8,87 mmol) y 3-aminobenzotrifluoruro (1 ml, 8,07 mmol) en THF (10 ml) a cloruro de 2,4-dibromobutirilo (1,2 ml 9,41 mmol) en THF (10 ml) a 5°C. La m.r. se agitó a t.a. durante el fin de semana, después se añadió sol. sat. ac. de NH₄Cl y la m.r. se extrajo con EtOAc (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (x 2) y salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el producto en bruto como un sólido marrón, que se usó sin purificación adicional en la posterior etapa (2,92 g).

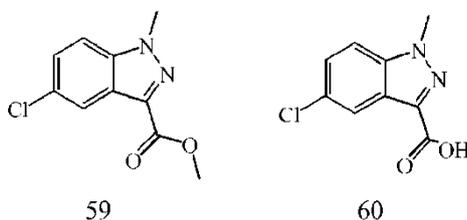
b) Preparación de intermedio 58



20 Se añadió por partes NaH (0,39 g, 9,75 mmol) a **intermedio 57** (2,92 g, material en bruto) en THF (60 ml) a t.a. La m.r. se agitó a t.a. durante 1 h, después se añadió NaH adicional (0,075 g, 1,88 mmol). La m.r. se agitó durante 1 h, hasta completarse. Se añadió cuidadosamente agua, después la mezcla se extrajo con EtOAc (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó al vacío para dar un sólido oleoso naranja, que se purificó por trituración en DIPE, para dar intermedio 58 como un sólido blanco (0,64 mg, 28%).

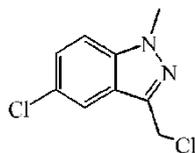
Ejemplo A17

a) Preparación de intermedios 59 y 60



35 Se disolvió ácido 5-cloro-3-indazolcarboxílico (1,34 g, 6,82 mmol) en DMF seca (50 ml), después la m.r. se enfrió hasta 0°C en atmósfera de N₂. Se añadió en partes NaH (0,6 g, 15 mmol), y la m.r. se agitó durante 20 min a 0°C. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,9 ml, 15 mmol), y la m.r. se dejó que alcanzara t.a. y se agitó durante 4 h. Después de este tiempo, la reacción se interrumpió con agua, se ajustó a pH = 6 con sol. de HCl 1 N. Se añadió DCM y la capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El material en bruto demostró ser una mezcla de intermedio 59 e intermedio 60 (800 mg; relación éster/ácido en LC-MS: 34/53), y posteriormente se disolvió en MeOH (60 ml). Se añadió ácido sulfúrico (3 ml), y la m.r. se calentó a 60°C durante 4 h. El disolvente después se evaporó. Se añadió DCM y la mezcla de reacción se basificó con sol. sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida, para producir intermedio 59 (0,4 g, 26% en dos etapas).

b) Preparación de intermedio 61

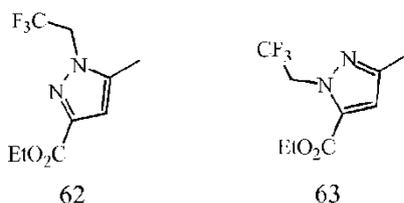


5 Siguiendo un procedimiento sintético similar a uno presentado para la síntesis de intermedio 34, se obtuvo intermedio 61 partiendo de **intermedio 59**.

Ejemplo A18

10

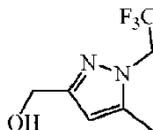
a) Preparación de intermedios 62 y 63



15 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de intermedios 42 y 43, se obtuvieron intermedio 62 e intermedio 63 partiendo de 3-metilpirazol-5-carboxilato de etilo. Se obtuvo intermedio 62 en un rendimiento del 39% e intermedio 63 en un rendimiento del 36%.

b) Preparación de intermedio 64

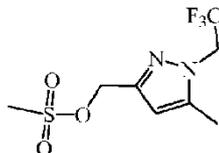
20



25 Se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M en tolueno, 68 ml, 102,12 mmol) a **intermedio 62** (8,04 g, 34,04 mmol) en DCM (161 ml) a -78°C en atmósfera de N_2 . Después de 2 h, la reacción se interrumpió con MeOH y se dejó calentar hasta t.a., después se diluyó con DCM y se trató con una sol. ac. de sal de Rochelle (10%), y la suspensión se dejó agitar vigorosamente durante 20 min. Las dos capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó, para dar intermedio 64 (4,98 g, 73%).

c) Preparación de intermedio 65

30

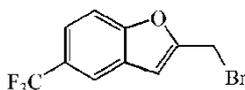


35 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de intermedio 45, se obtuvo intermedio 65 partiendo de **intermedio 64**.

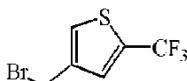
Ejemplo A19

a) Preparación de intermedio 66

40



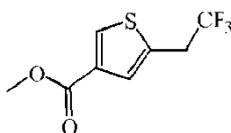
Se añadió tribromuro de fósforo (0,12 ml, 1,22 mmol) a una solución agitada de 5-trifluorometil-2-benzofuranometanol (0,24 g, 1,11 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 90 min, después se neutralizó con sol. sat. ac. de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se

c) Preparación de intermedio 71

5 Siguiendo una secuencia sintética similar a la presentada para la síntesis de intermedio 68, se obtuvo intermedio 71 partiendo de **intermedio 70**.

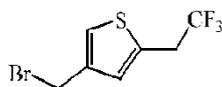
Ejemplo A22

10

a) Preparación de intermedio 72

15 Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,116 g, 0,11 mmol), Xantphos (0,220 g, 0,38 mmol) y Cs_2CO_3 (7,29 g, 22,38 mmol) en un tubo en atmósfera de N_2 , después se añadió dioxano (12 ml). Después se disolvieron **intermedio 69** (1,5 g) y 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano (1,1 ml, 1,19 mmol) en dioxano (24 ml) y se añadieron a la mezcla. La m.r. se agitó durante 1 min a t.a., después se añadió agua (1,5 ml) y la mezcla se agitó durante 6 h a 80°C . La m.r. se vertió en una mezcla de EtOAc/agua y las dos capas se separaron. La capa ac. se extrajo con EtOAc, después la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 98/2) produjo intermedio 72 (0,584 g, 47%).

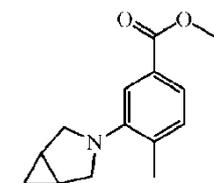
20

b) Preparación de intermedio 73

25 Siguiendo una secuencia sintética similar a la presentada para la síntesis de intermedio 68, se obtuvo intermedio 73 partiendo de **intermedio 72**.

Ejemplo A23

30

a) Preparación de intermedio 74

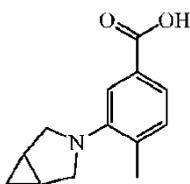
35

mezcla de R,S y S,R (cis)

40 Se añadió clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (0,246 g, 2,06 mmol) a una solución agitada de 3-bromo-4-metilbenzoato de metilo (0,394 g, 1,72 mmol), X-Phos (0,072 g, 0,15 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,064 g, 0,07 mmol) y Cs_2CO_3 (1,681 g, 5,16 mmol) en tolueno (5 ml) mientras se burbujaba N_2 a través de la m.r. Después la mezcla se agitó durante una noche a 100°C en un tubo sellado. Posteriormente se añadieron agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo una vez más con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 95/5). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 74 como un aceite amarillo pegajoso (0,362 g, 93%).

45

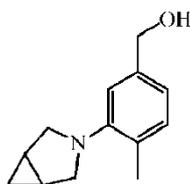
b) Preparación de intermedio 75



mezcla de R,S y S,R (cis)

5 Se añadió sol. de NaOH 1 N (2,4 ml, 2,35 mmol) a una solución agitada de **intermedio 74** (0,362 g, 1,56 mmol) en MeOH (5 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante una noche. Después de este tiempo se añadió sol. ac. de HCl 1 N hasta pH = 4. Los disolventes se evaporaron al vacío y el crudo se usó tal cual para la posterior etapa de reacción, y el rendimiento se consideró cuantitativo (0,34 g).

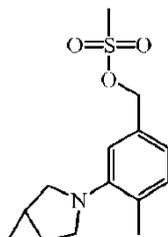
10 c) Preparación de intermedio 76



mezcla de R,S y S,R (cis)

15 Se añadió gota a gota complejo de dimetil sulfuro de borano (2 M en THF, 1,9 ml, 3,91 mmol) a una solución agitada de **intermedio 75** (0,34 g, material en bruto) en THF (5 ml) a 0°C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante una noche a 60°C, después la reacción se enfrió a t.a. Se añadió por partes Na₂CO₃ a 0°C. El producto se extrajo con EtOAc (x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 76 como un aceite marrón pálido pegajoso (0,25 g, 83% en dos etapas).

20 d) Preparación de intermedio 77



mezcla de R,S y S,R (cis)

25 Siguiendo una secuencia sintética similar a la presentada para la síntesis de intermedio 45, se obtuvo intermedio 77 partiendo de **intermedio 76**.

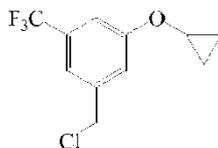
30 Ejemplo A24

35 Siguiendo un procedimiento similar al descrito para la síntesis de **intermedio 45**, se preparó el siguiente intermedio partiendo del alcohol conocido correspondiente.

Estructura	Número de intermedio
	78

Ejemplo A25

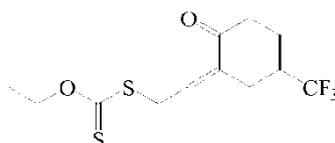
a) Preparación de intermedio 79



- 5 Siguiendo una secuencia sintética similar a la presentada para la síntesis de intermedio 76 e intermedio 30, se obtuvo intermedio 79 partiendo de ácido 3-ciclopropoxi-5-(trifluorometil)benzoico disponible en el mercado.

Ejemplo A26

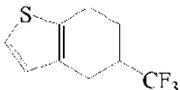
10 a) Preparación de intermedio 80



mezcla de isómeros E y Z

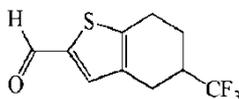
- 15 Se añadió gota a gota butil litio (2,5 M en hexano, 2,7 ml, 6,62 mmol) a -78°C a diisopropilamina (1,0 ml, 7,22 mmol) en THF (26 ml), durante 20 min, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a esta temperatura. Se añadió gota a gota 4-(trifluorometil)ciclohexanona (1 g, 6,02 mmol) en THF (5 ml) y la m.r. se agitó 1 h a esta temperatura. Después se añadió ácido carbonoditioico, O-etil S-(2-oxoetil) éster (preparado como se presenta en Helv. Chim. Acta, 1992, 907; 0,989 g, 6,02 mmol) en THF (10 ml). La m.r. se agitó durante 2 h. Posteriormente, la mezcla se inactivó con sol. sat. ac. de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptano/EtOAc 100/0 a 75/25) dio intermedio 80 (0,88 g, 47%; mezcla de isómeros E y Z).

b) Preparación de intermedio 81

- 25 

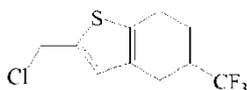
- 30 A N-metilpiperazina (25 ml, 225 mmol) a 0°C , se añadió gota a gota **intermedio 80** (5 g, 16 mmol) en DCM (8 ml), en un flujo de N_2 . La m.r. se agitó a t.a. y la reacción se siguió por TLC. Cuando se observó conversión al tiol libre, la m.r. se enfrió hasta 0°C y se añadió cuidadosamente gota a gota HCl (37% en agua, 35 ml, 419 mmol). La m.r. se agitó 1 h a t.a., después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron para dar un crudo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 95/5). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, para producir intermedio 81 (1,7 g, 51%).

c) Preparación de intermedio 82



- 40 A una solución de **intermedio 81** (0,847 g, 4,11 mmol) en THF (23 ml) se añadió gota a gota butil litio (2,5 M en hexano, 2,1 ml, 5,34 mmol) a -30°C en atmósfera de N_2 . Después de 20 min de agitación a esta temperatura, se añadió gota a gota DMF (2,5 ml). La m.r. después se dejó calentar hasta t.a. durante 1 h, se inactivó con sol. sat. de NH_4Cl , después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar un crudo, que se usó sin purificación adicional en la posterior etapa (0,815 g).

d) Preparación de intermedio 83

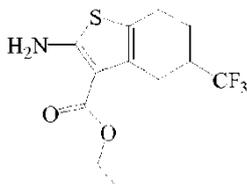


- 50 Siguiendo una secuencia sintética similar a la presentada para la síntesis de intermedio 30, se obtuvo intermedio 83

partiendo de intermedio 82.

Ejemplo A27

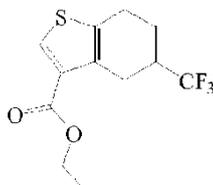
5 a) Preparación de intermedio 84



10 Se disolvió 3-(trifluorometil)ciclohexanona (0,79 g, 4,76 mmol) en DMF (20 ml). Se añadieron cianoacetato de etilo (0,56 ml, 5,23 mmol) y azufre (0,324 g, 9,51 mmol), seguido de L-prolina (0,055 g, 0,48 mmol), y la m.r. se agitó durante 24 h a 60°C. Después de este tiempo la mezcla se enfrió hasta t.a., se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío para producir un crudo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 75/25). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó para producir intermedio 84 (0,962 g, 69%).

15

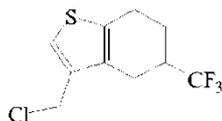
b) Preparación de intermedio 85



20 Se disolvieron nitrito de *terc*-butilo (7,4 ml, 6,32 mmol) y cloruro de cobre(II) (1,60 g, 11,88 mmol) en MeOH (48 ml). A esta mezcla se añadió en una parte **intermedio 84** (0,962 g, 3,28 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h, después se interrumpió con sol. sat. ac. de NH₄Cl y el disolvente se evaporó. La suspensión resultante se repartió entre DCM y agua. La sol. orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para dar un crudo, que se usó sin purificación adicional para la posterior reacción (0,9 g).

25

c) Preparación de intermedio 86



30 Siguiendo una secuencia sintética similar a la presentada para la síntesis de intermedio 34, se obtuvo intermedio 86 partiendo de **intermedio 85**.

Ejemplo A28

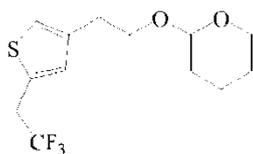
35 a) Preparación de intermedio 87



40 Se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (1,7 ml, 19,02 mmol) en THF (10 ml) a una solución de 2-(3-tienil)etanol (2 ml, 18,11 mmol) en THF (10 ml). Después se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (125 mg, 0,72 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano adicional (0,2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 1 h a t.a., después el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con sol. ac. de K₂CO₃ y agua. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó para dar un crudo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/EtOAc 100/0 a 75/25) para producir intermedio 87 (2,80 g, 73%).

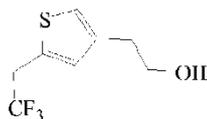
45

b) Preparación de intermedio 88



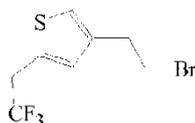
5 Siguiendo una secuencia sintética similar a la presentada para la síntesis de intermedio 69 e intermedio 72, se obtuvo intermedio 88 partiendo de **intermedio 87**.

5 c) Preparación de intermedio 89



10 A una solución de **intermedio 88** (0,64 g, 2,17 mmol) en MeOH (26 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (0,187 g, 1,09 mmol). La m.r. después se agitó a t.a. durante 90 min. Después de este tiempo la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La solución se lavó con sol. ac. de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para producir intermedio 89 (0,417 g, material en bruto).

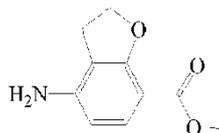
15 d) Preparación de intermedio 90



20 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de intermedio 66, se obtuvo intermedio 90 partiendo de **intermedio 89**.

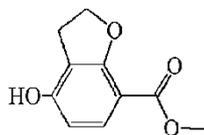
Ejemplo A29

25 a) Preparación de intermedio 91



30 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de intermedio 28, en presencia de una solución de tiofeno en THF, se obtuvo intermedio 91 partiendo de 4-amino-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de metilo (descrito en ACS Symposium Series, 870 (Chemical Process Research), 125-139; 2004).

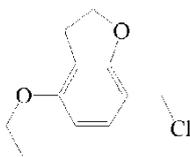
b) Preparación de intermedio 92



35 Se agitó agua (60 ml) a 0°C. Se añadió gota a gota ácido sulfúrico (30 ml, 55 mmol) a 0°C. Se añadió **intermedio 91** (19,3 g, 100 mmol). Se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (7,6 g, 110 mmol) en agua (16 ml) a 0°C. La m.r. se agitó durante 30 min a 0°C, después se agitó durante 1 h a 40°C. El precipitado obtenido se retiró por filtración, se lavó con agua, y el residuo se suspendió en tolueno caliente. La suspensión se enfrió y el precipitado resultante se retiró por filtración y se secó para producir intermedio 92 (16,1 g), usado tal cual en la siguiente etapa de reacción.

40

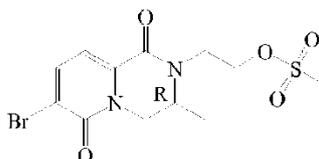
c) Preparación de intermedio 93



5 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 24, intermedio 75, intermedio 53, intermedio 33 e intermedio 30, se obtuvo intermedio 93 partiendo de **intermedio 92**.

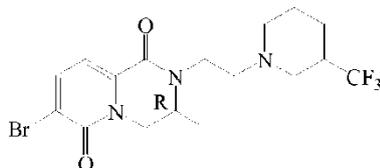
Ejemplo A30

a) Preparación de intermedio 94



15 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 24, intermedio 89 e intermedio 23, se obtuvo intermedio 94 partiendo de **intermedio 8** y 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano disponible en el mercado.

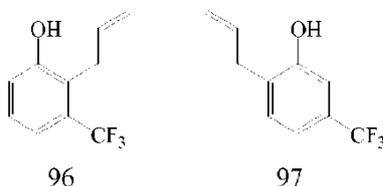
b) Preparación de intermedio 95



20 3-(Trifluorometil)piperidina (0,12 ml), 0,90 mmol), **intermedio 94** (0,34 g, material en bruto) y DIPEA (0,23 ml, 1,35 mmol) en dimetilacetamida (5 ml) se agitaron durante 5 h a 80°C. Después se añadió yoduro de tetrabutilamonio (0,066 g, 0,18 mmol) y la m.r. se calentó durante una noche a 90°C. Después de este tiempo la m.r. se dejó enfriar hasta t.a. y se añadieron sol. sat. de NaHCO₃ y EtOAc. La fase acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 93/7). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 95 como un aceite marrón (0,392 g).

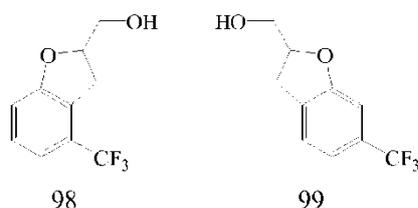
Ejemplo A31

a) Preparación de intermedios 96 y 97



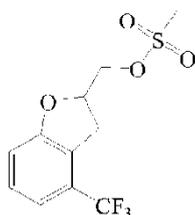
35 1-(Prop-2-en-1-iloxi)-3-(trifluorometil)benceno (3,9 g, 19,29 mmol) se calentó a 240°C durante 1 h bajo irradiación con microondas. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/EtOAc 100/0 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir una mezcla de intermedio 96 y 97, que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

b) Preparación de intermedios 98 y 99



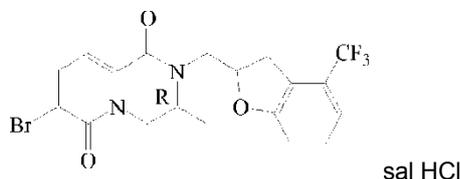
Se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (1,585 g, 6,43 mmol) a una solución de intermedio 96 e intermedio 97 (1,3 g) en cloroformo (15 ml). La reacción se agitó a reflujo durante 12 h, después se diluyó con sol. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 98 (0,267 g) e intermedio 99 (0,15 g) como aceites incoloros.

10 c) Preparación de intermedio 100



15 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de intermedio 23, se obtuvo intermedio 100 partiendo de **intermedio 98**.

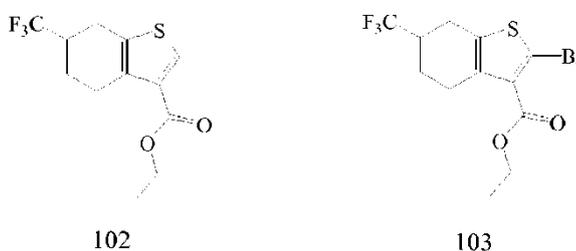
d) Preparación de intermedio 101



20 Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de intermedio 59, se obtuvo intermedio 101 partiendo de **intermedio 8** e **intermedio 100**.

Ejemplo A32

25 a) Preparación de intermedios 102 y 103



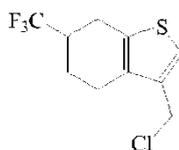
30 A una solución de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico, 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(trifluorometil)-etil éster (0,20 g, 0,68 mmol) en HBr (48% en agua, 1,4 ml, 12,27 mmol) a 0°C se añadió gota a gota una solución de nitrato sódico (0,047 g, 0,68 mmol) en agua (2 ml) durante 45 min. La m.r. se calentó hasta t.a. y se agitó adicionalmente durante 15 min, después se enfrió hasta 0°C y se añadió por partes bromuro de cobre(I) (0,147 g, 1,02 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min, a t.a. durante 15 min y a 140°C durante 40 min. La m.r. después se enfrió hasta t.a. y se neutralizó con sol. ac. sat. de Na₂CO₃. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. La fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, heptanos/EtOAc 100/0 a 90/10). Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar una mezcla de intermedio 102 e intermedio 103, a las que se añadió zinc (40 mg, 0,62 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en AcOH (4 ml) durante 16 h. Después de

enfriamiento, la mezcla se vertió en hielo y se neutralizó por adición cuidadosa de sol. ac. sat. de NaHCO_3 . La suspensión acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío para producir intermedio 102 (54 mg).

5 a1) Preparación alternativa de intermedio 102

10 Se disolvieron nitrito de terc-butilo (1,5 ml, 1,31 mmol) y cloruro de cobre(I) (0,332 g, 2,47 mmol) en MeOH (10 ml). Se añadió en una parte ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico, 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(trifluorometil)-etil éster (0,20 g, 0,68 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h, después se interrumpió con sol. sat. ac. de NH_4Cl y el disolvente se evaporó. La suspensión resultante se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó para dar intermedio 102 (0,181 g, material en bruto).

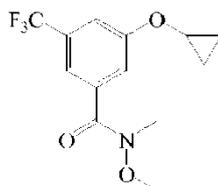
b) Preparación de intermedio 195



15 Siguiendo un protocolo de síntesis análogo como el presentado para la síntesis de intermedio 30, se obtuvo intermedio 104 partiendo de **intermedio 102**.

20 Ejemplo A33

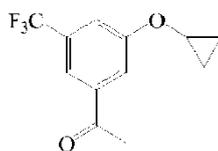
a) Preparación de intermedio 105



25 A una solución agitada de ácido 3-ciclopropoxi-5-(trifluorometil)benzoico (1,21 g, en bruto) en DMF (25 ml) se añadieron DIPEA (2,4 ml) y HBTU (2,24 g, 5,90 mmol) a 0°C. Después de 20 minutos, se añadió clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,53 g, 5,41 mmol) y la solución se dejó que llegara hasta t.a. y se agitó a la misma temperatura durante una noche. Se añadió sol. sat. de NaHCO_3 y la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 50/50) para producir intermedio 105 (1,28 g, 90%).

30

b) Preparación de intermedio 106

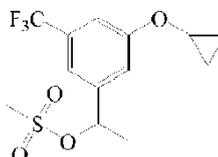


35 Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,4 M en tolueno/THF, 3,5 ml, 4,87 mmol) a una solución de **intermedio 105** (1,28 g) en THF seco (25 ml) a 0°C. La m.r. se dejó que llegara hasta t.a. y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió bromuro de metilmagnesio adicional (0,2 equiv.). Después de completarse la reacción, se añadieron sol. ac. de NH_4Cl y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 90/10) para producir intermedio 106 (0,93 g, 86%).

40

c) Preparación de intermedio 107

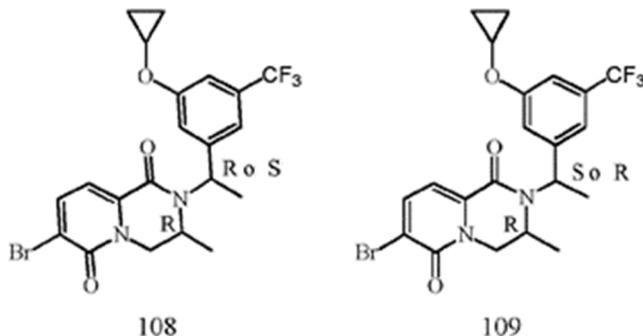
45



Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de intermedio 29 e intermedio 23, se obtuvo intermedio 107 partiendo de **intermedio 106**.

d) Preparación de intermedios 108 y 109

5



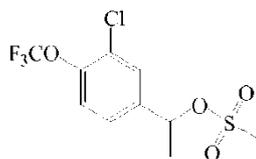
Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de intermedio 59, se obtuvo una mezcla de intermedio 108 e intermedio 109 partiendo de **intermedio 8** e **intermedio 107**. La mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 108 como un sólido marrón pálido e intermedio 109 como un sólido marrón pegajoso.

10

Ejemplo A34

15

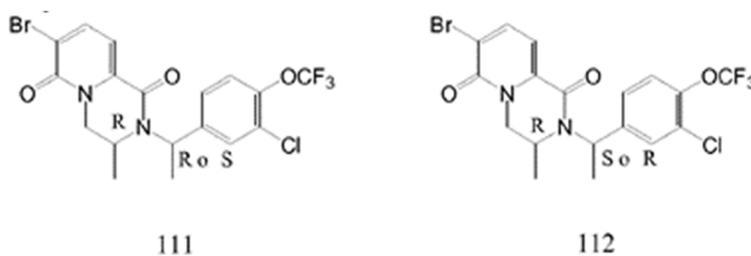
a) Preparación de intermedio 110



Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de intermedio 107, se obtuvo intermedio 110 partiendo de 1-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)etanona disponible en el mercado.

20

b) Preparación de intermedios 111 y 112



25

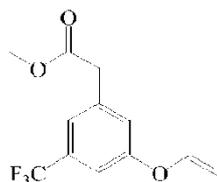
Siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de intermedio 59, se obtuvo una mezcla de intermedio 111 e intermedio 112 partiendo de **intermedio 8** e **intermedio 110**. La mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 75/25). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 111 (0,322 g, 20%) e intermedio 112 (0,33 g, 21%) como sólidos amarillos pálidos.

30

Ejemplo A35

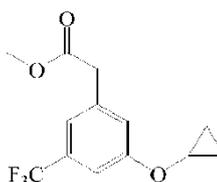
a) Preparación de intermedio 113

35



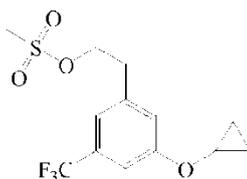
Se añadieron 3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenilacetato de metilo (0,32 g, 1,36 mmol) y dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (9 mg, 14 μ mol) a una solución agitada de acetato de vinilo (0,25 ml, 2,72 mmol) y Na_2CO_3 (86 mg, 0,82 mmol) en tolueno (5 ml) mientras se burbujeaba N_2 a través de la m.r. La mezcla se agitó durante 3 h a 100°C en un tubo sellado, después se añadieron agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 113 como un aceite amarillo pálido (284 mg, 81%).

b) Preparación de intermedio 114



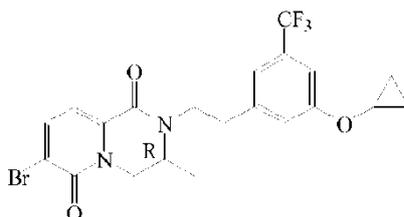
A un matraz de fondo redondo lavado abundantemente con N_2 , se le añadió dietil zinc (1 M en heptanos, 8,3 ml, 8,3 mmol) a DCM (7 ml). La solución resultante se enfrió con un baño de hielo. Se añadió lentamente TFA (0,6 ml, 7,99 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción después se agitó a 0°C durante 10 min. Posteriormente se añadió diyodometano (0,7 ml, 8,61 mmol) mediante una jeringa y la m.r. resultante se agitó a 0°C durante 10 min adicionales. Finalmente se añadió **intermedio 113** (0,8 g, 3,07 mmol) en DCM (8 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta t.a. durante 30 minutos, después se inactivó con agua (15 ml) y HCl 3 N (15 ml). Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptano/EtOAc 100/0 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 114 como un aceite amarillo pálido (0,73 g, 87%).

c) Preparación de intermedio 115



Seguindo una secuencia sintética similar a la presentada para la síntesis de intermedio 77, se obtuvo intermedio 115 partiendo de **intermedio 114**.

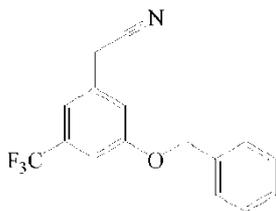
d) Preparación de intermedio 116



Seguindo una secuencia sintética similar a la presentada para la síntesis de intermedio 24, se obtuvo intermedio 116 partiendo de **intermedio 8** e **intermedio 115**.

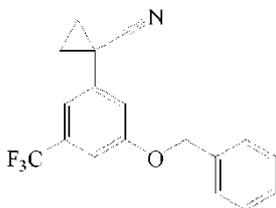
Ejemplo A36

a) Preparación de intermedio 117



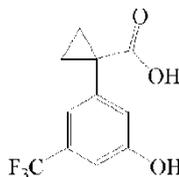
5 Se añadió gota a gota cianuro sódico (0,746 g, 15,23 mmol) a una solución agitada de 1-(benzoyloxi)-3-(clorometil)-5-(trifluorometil)benzeno (3,05 g, 10,15 mmol) en DMF (30 ml) a 0°C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 16 h a t.a. Después se añadió sol. sat. de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; hexano/EtOAc 100/0 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 117 como un aceite incoloro (2,11 g, 71%).

10 b) Preparación de intermedio 118



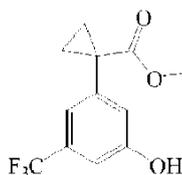
15 Se añadió gota a gota NaOH (50% ac., 4,05 g, 50,64 mmol) a una mezcla de **intermedio 117** (2,12 g, 7,23 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (2,1 ml, 25,32 mmol) y cloruro de benciltrietilamonio (0,494 g, 2,17 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 15 h, después se añadió agua y la capa orgánica se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con sol. ac. de HCl al 5%, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; hexano/EtOAc 100/0 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 118 como un sólido blanco (1,95 g, 85%).

20 c) Preparación de intermedio 119

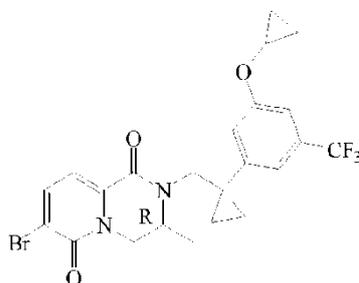


25 El **intermedio 118** (1,95 g, 6,14 mmol) en AcOH (6 ml) y HCl (37% ac., 20 ml) se calentaron a 95°C durante 15 h en un tubo sellado, después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El material en bruto se usó tal cual en la posterior etapa de reacción (1,51 g).

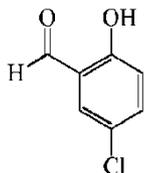
30 d) Preparación de intermedio 120



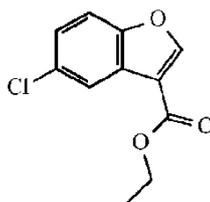
35 Se añadió cloruro de tionilo (1,3 ml, 18,41 mmol) a una solución agitada de **intermedio 119** (1,51 g) en cloroformo (20 ml) a 0°C, después se añadió DMF (48 µl). La mezcla se agitó durante una noche a t.a. El disolvente después se evaporó y el residuo se codestiló con tolueno varias veces. Se añadió MeOH (20 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a t.a. El disolvente después se evaporó. Se añadieron sol. sat. de NaHCO₃ y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez con EtOAc, después la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 120 como un sólido blanco (1,44 g, 91%).

e) Preparación de intermedio 121

5 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 113, intermedio 114, intermedio 75, intermedio 76, intermedio 23 e intermedio 24, se obtuvo intermedio 121 partiendo de **intermedio 120** e **intermedio 18**.

10 Ejemplo A37a) Preparación de intermedio 122

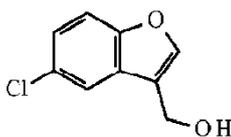
15 Se añadió hexametilentetramina (18,54 g, 132,24 mmol) a una mezcla de 4-cloro-2-fluorofenol (8,5 g, 66,12 mmol) en ácido metanosulfónico (50 ml, 771,02 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción después se calentó hasta 100°C. Después de completarse la reacción (1,5 h), la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta t.a. y se vertió en agua enfriada en hielo (50 ml). El sólido amarillo precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. Este sólido se
20 disolvió en EtOAc, y después se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir intermedio 126 como un aceite amarillo (5,95 g, 28%), que solidificó tras reposar.

b) Preparación de intermedio 123

25 El **intermedio 122** (3,17 g, 20,25 mmol) se agitó en DCM (7 ml). Después se añadió BF₃·OEt₂ (0,28 ml, 2,03 mmol) a la solución en agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a t.a. Se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (3,6 ml, 34,84 mmol) en DCM (21 ml) a la mezcla de reacción, produciendo una evolución constante de nitrógeno (tiempo total de adición 10 min) y un aumento en la temperatura. Una vez cesó la evolución de gas, los disolventes se evaporaron al vacío. Con agitación vigorosa, se añadió gota a gota ácido sulfúrico (1,4 ml) al aceite. La adición se ligeramente exotérmica. Después de 20 minutos de agitación vigorosa, precipitó un sólido. La mezcla
30 ácida de reacción después se neutralizó por la adición lenta de sol. ac. sat. de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica después se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un aceite naranja. Este crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/DCM 100/0 a 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 123 (2,49 g, 55%).
35

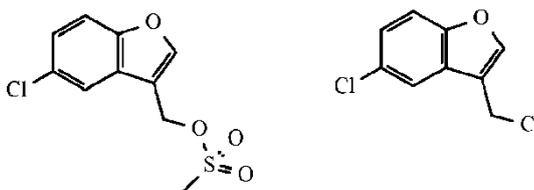
c) Preparación de intermedio 124

40



Se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, 22,4 ml, 33,25 mmol) a **intermedio 123** (2,49 g, 11,08 mmol) en DCM (37 ml) a -65°C en atmósfera de N_2 . Después de 20 min, la reacción se interrumpió cuidadosamente con sol. ac. sat. de sal de Rochelle. Se añadió MeOH y la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. Los volátiles se evaporaron y el crudo resultante se recogió en EtOAc. Se añadió agua y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar intermedio 124 (1,84 g, 91%).

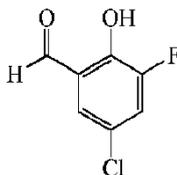
10 d) Preparación de intermedio 125



15 El intermedio 125 se preparó siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de intermedio 45. Partiendo de **intermedio 124** (0,21 g, 1,15 mmol) se obtuvo intermedio 125 como una mezcla del mesilato y el derivado de cloro (relación 1:2 de acuerdo con RMN), y el crudo se usó tal cual en la siguiente etapa (0,31 g).

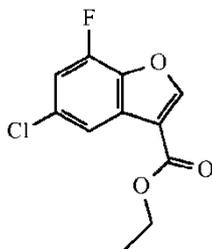
20 Ejemplo A38

20 a) Preparación de intermedio 126



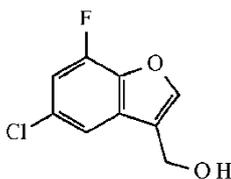
25 Se añadió hexametilentetramina (19,32 g, 136,47 mmol) a una mezcla de 4-cloro-2-fluorofenol (10 g, 68,24 mmol) en ácido metanosulfónico (51,6 ml, 796,05 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción después se calentó hasta 100°C . Después de completarse la reacción (1,5 h), la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta t.a. y se vertió en agua enfriada en hielo. El sólido amarillo precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. Este sólido se disolvió en DCM, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para producir intermedio 126 como un aceite amarillo (7,554 g, rendimiento del 63%).

30 b) Preparación de intermedio 127



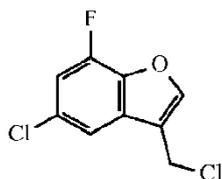
35 El intermedio 127 se preparó siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de intermedio 123. Partiendo de **intermedio 126** (7,554 g, 43,27 mmol) se obtuvo intermedio 127 como un sólido amarillo pálido (4,904 g, 47%).

40 c) Preparación de intermedio 128



5 El intermedio 128 se preparó siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de intermedio 124. Partiendo de **intermedio 127** (4,904 g, 20,21 mmol) se obtuvo intermedio 128 como un sólido blanco (4,095 g, rendimiento cuantitativo).

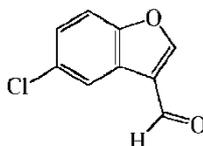
d) Preparación de intermedio 129



10 El intermedio 129 se preparó siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de intermedio 45. Partiendo de **intermedio 128** (1,368 g, 6,82 mmol) se obtuvo intermedio 129 y se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (2,648 g).

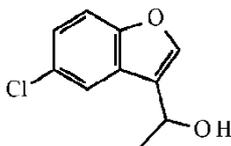
15 Ejemplo A39

a) Preparación de intermedio 130



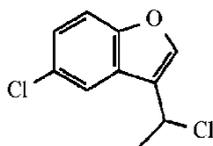
20 El intermedio 129 (1,83 g, 10,02 mmol) se disolvió en DCM (64 ml). Se añadió peryodinano de Dess-Martin (6,40 g, 15,09 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se añadieron sol. ac. de Na₂S₂O₃ (10%) y sol. ac. sat. de NaHCO₃. Después de 30 min de agitación, la mezcla se filtró a través de Celite y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó respectivamente con sol. ac. sat. de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir intermedio 130 (1,55 g, 86%).

b) Preparación de intermedio 131



30 Se añadió cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 9,9 ml, 29,90 mmol) a una solución de **intermedio 130** (1,35 g, 7,47 mmol) en THF seco (15 ml) a -78°C. La m.r. se agitó durante 30 min y después se calentó hasta t.a. Se añadieron sol. ac. de NH₄Cl y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para producir intermedio 131 racémico (1,2 g, 82%).

35 c) Preparación de intermedio 132

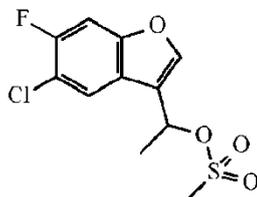


40 El intermedio 132 se preparó siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de intermedio 129. Partiendo de **intermedio 131** (1,18 g, 6,00 mmol) se obtuvo intermedio 132 y se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (1,4 g).

Ejemplo A40

a) Preparación de intermedio 133

5

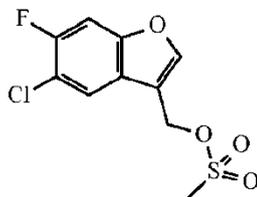


10 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 122, intermedio 123, intermedio 124, intermedio 130, intermedio 131 e intermedio 132, se obtuvo intermedio 133 partiendo de 4-cloro-3-fluorofenol disponible en el mercado.

Ejemplo A41

a) Preparación de intermedio 134

15

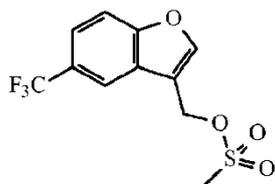


20 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 122, intermedio 123, intermedio 124, e intermedio 45, se obtuvo intermedio 134 partiendo de 4-cloro-3-fluorofenol disponible en el mercado.

Ejemplo A42

a) Preparación de intermedio 135

25

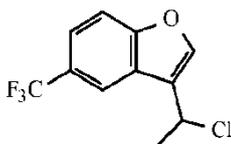


30 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 122, intermedio 123, intermedio 124, e intermedio 45, se obtuvo intermedio 135 partiendo de 4-trifluorometilfenol disponible en el mercado.

Ejemplo A43

a) Preparación de intermedio 136

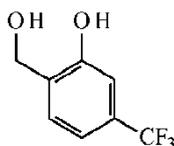
35



40 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 122, intermedio 123, intermedio 124, intermedio 130, intermedio 131 e intermedio 132, se obtuvo intermedio 136 partiendo de 4-trifluorometilfenol disponible en el mercado.

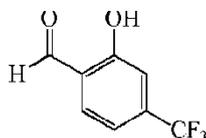
Ejemplo A44

a) Preparación de intermedio 137



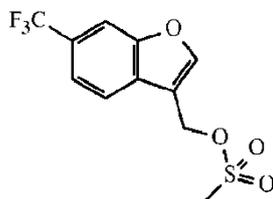
5 Se mezclaron borohidruro sódico (3,83 g, 101,31 mmol) y THF (97 ml) y se añadieron gota a gota a dimetilsulfato (9,3 ml, 98,08 mmol) a 0°C y se agitaron primero durante 1 h a esta temperatura y 4 h a t.a. hasta que no se observó generación de gas. Una solución de ácido 4-trifluorometil salicílico (10 g, 48,52 mmol) y trimetilborato (11,0 ml, 98,98 mmol) en THF (49 ml) se añadió gota a gota a la m.r. a t.a. durante 30 min. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4,5 h. Después de completarse la reacción, se añadió lentamente H₂O a 0°C y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 30 min. Después el THF se retiró en un rotavapor. El residuo se extrajo con EtOAc (x 3) y la capa orgánica combinada se lavó con sol. sat. ac. de NaHCO₃ (x 3) y salmuera (x 3). La capa orgánica después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar intermedio 137 como un crudo, que se usó tal cual en la siguiente reacción (10,12 g, rendimiento cuantitativo).

15 b) Preparación de intermedio 138



20 El **intermedio 137** (9,55 g, 49,70 mmol) y DDQ (11,28 g, 49,70 mmol) se disolvieron en DCM (76 ml) y THF (19 ml) a t.a. Después de 4 h, los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo oleoso negro se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por filtración en un lecho de sílice. Las fracciones deseadas se recogieron para producir intermedio 138 como un sólido marrón (8,17 g, 86%).

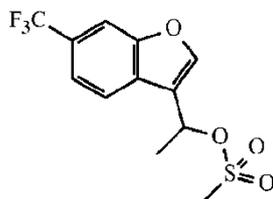
25 c) Preparación de intermedio 139



30 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 123, intermedio 124 e intermedio 45, se obtuvo intermedio 139 partiendo de **intermedio 138**.

35 Ejemplo A45

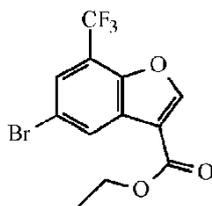
40 a) Preparación de intermedio 140



35 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 123, intermedio 124, intermedio 130, intermedio 131 e intermedio 132, se obtuvo intermedio 140 partiendo de **intermedio 138**.

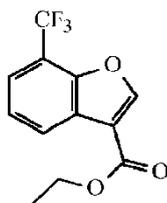
40 Ejemplo A46

45 a) Preparación de intermedio 141



5 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 122 e intermedio 123, se obtuvo intermedio 141 partiendo de 4-bromo-2-(trifluorometil)fenol disponible en el mercado.

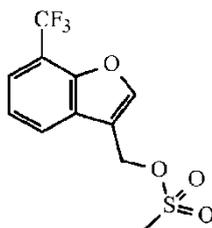
b) Preparación de intermedio 142



10 Se añadió EtOH (400 ml) a Pd/C (10%, 1,578 g) en atmósfera de N₂. Se añadió **intermedio 141** (5 g, 14,83 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. en atmósfera de H₂ (presión atmosférica) durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó al vacío. Se añadió agua y precipitó un sólido. Este sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó (horno de vacío) para producir intermedio 142 (3,56 g, 93%).

15

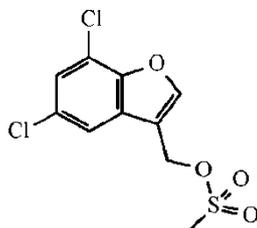
c) Preparación de intermedio 143



20 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 124 e intermedio 45, se obtuvo intermedio 143 partiendo de **intermedio 142**.

Ejemplo A47

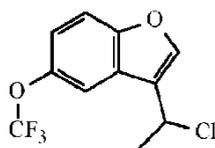
25 a) Preparación de intermedio 144



30 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 123, intermedio 124 e intermedio 45, se obtuvo intermedio 144 partiendo de 3,5-dicloro-2-hidroxibenzaldehído disponible en el mercado.

Ejemplo A48

35 a) Preparación de intermedio 145

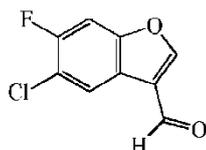


5 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 123, intermedio 124, intermedio 130, intermedio 131 e intermedio 132, se obtuvo intermedio 145 partiendo de 5-(trifluorometoxi)salicilaldehído disponible en el mercado.

Ejemplo A49

a) Preparación de intermedio 146

10

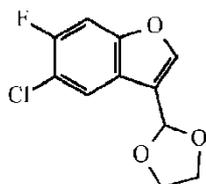


15

Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 122, intermedio 123, intermedio 124 e intermedio 130, se obtuvo intermedio 146 partiendo de 4-cloro-3-fluorofenol disponible en el mercado.

b) Preparación de intermedio 147

20

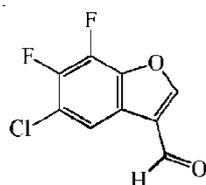


25

El **intermedio 146** (2,2 g, 11,08 mmol), etilenglicol (9,3 ml, 166,18 mmol), ácido p-toluenosulfónico (0,09 g, 0,55 mmol) se calentaron a reflujo en tolueno (60 ml) durante una noche. El disolvente después se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir intermedio 147 (2,1 g, 55%), que se usó tal cual en la siguiente etapa.

c) Preparación de intermedio 148

30

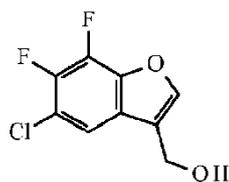


35

Se añadió gota a gota *tert*-butil litio (1,7 M en pentano, 0,36 ml, 0,62 mmol) a una solución de **intermedio 147** (0,1 g, 0,412 mmol) en THF (2 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura. Se añadió gota a gota *N*-fluorobencenosulfonimida (0,195 g, 0,62 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 4 h. La reacción se interrumpió con agua y se calentó hasta t.a. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en THF (2 ml) y se trató con HCl 1 N (2 ml). Después de 30 min se completó la desprotección y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con sol. sat. de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir intermedio 148 (0,1 g), que se usó tal cual en la siguiente etapa.

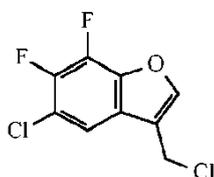
40

d) Preparación de intermedio 149



Se añadió borohidruro sódico (0,035 g, 0,92 mmol) a una solución de **intermedio 148** (0,1 g, 0,46 mmol) en MeOH (0,5 ml) a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a esta temperatura. Se añadió solución ac. sat. de NaHCO₃ y la reacción se agitó durante 30 min. Se añadieron EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para producir intermedio 149 (0,026 g).

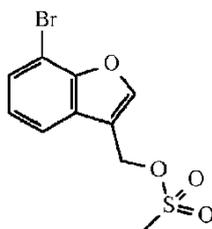
10 e) Preparación de intermedio 150



15 El intermedio 150 se preparó siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de intermedio 45. Partiendo de **intermedio 149** (0,026 g, 0,12 mmol) se obtuvo intermedio 150 y se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (0,045 g).

Ejemplo A50

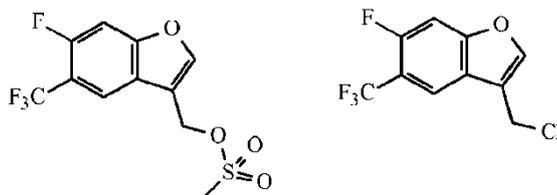
20 a) Preparación de intermedio 151



25 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 123, intermedio 124 e intermedio 45, se obtuvo intermedio 151 partiendo de 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído disponible en el mercado.

Ejemplo A51

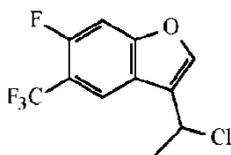
30 a) Preparación de intermedio 152



35 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 122, intermedio 123, intermedio 124 e intermedio 45, se obtuvo intermedio 152 partiendo de 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenol disponible en el mercado como una mezcla del mesilato y el derivado de cloro.

Ejemplo A52

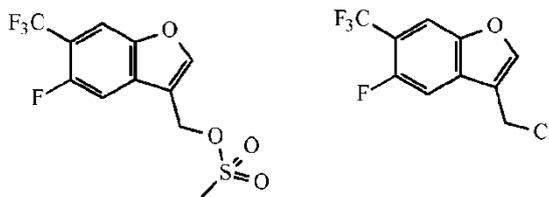
40 a) Preparación de intermedio 153



5 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 122, intermedio 123, intermedio 124, intermedio 130, intermedio 131 e intermedio 132, se obtuvo intermedio 153 partiendo de 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenol disponible en el mercado.

Ejemplo A53

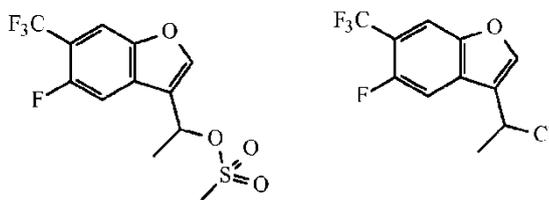
a) Preparación de intermedio 154



15 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 122, intermedio 123, intermedio 124 e intermedio 45, se obtuvo intermedio 152 partiendo de 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol disponible en el mercado como una mezcla del mesilato y el derivado de cloro.

Ejemplo A54

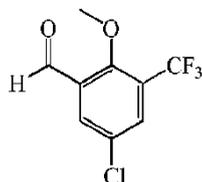
a) Preparación de intermedio 155



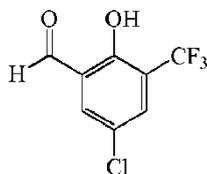
25 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 122, intermedio 123, intermedio 124, intermedio 130, intermedio 131 e intermedio 132, se obtuvo intermedio 153 partiendo de 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol disponible en el mercado como una mezcla del mesilato y el derivado de cloro (relación 1:2 de acuerdo con RMN).

Ejemplo A55

a) Preparación de intermedio 156

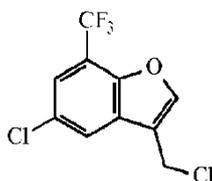


35 El 5-cloro-2-fluorobenzotrifluoruro (8,5 g, 42,81 mmol) en THF (57 ml) se trató con tetrametiletilendiamina (9,3 ml, 62,33 mmol) y se enfrió hasta -78°C . Se añadió gota a gota *n*-butil litio (1,6 M en hexano, 22,2 ml, 55,53 mmol). Después de agitar a -78°C durante 90 min, la mezcla se trató con DMF (4,4 ml) y se agitó 30 min adicionales. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta t.a. y se inactivó con solución ac. sat. de NH_4Cl y se secó con Et_2O . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo después se trató con metóxido sódico (30% en MeOH, 80 g, 1480,82 mmol). La reacción se agitó durante una noche a t.a. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con Et_2O . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para producir un aceite. Este crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/DCM 100/0 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 156 como un aceite amarillo (8,23 g, 85%).

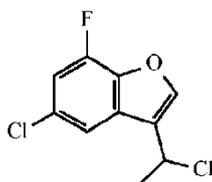
b) Preparación de intermedio 157

5 Se añadió gota a gota tribromuro de boro (1 M en DCM, 19,3 ml, 16,33 mmol) a una solución de intermedio 156 (3,84 g, 16,11 mmol) en DCM (38 ml) a -78°C. La reacción se agitó a t.a. durante una noche. Se añadió agua (20 ml) a -41°C y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Este crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/DCM 100/0 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 157 como un aceite naranja

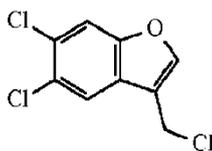
10 (2,33 g, 64%), que solidifica tras reposar.

c) Preparación de intermedio 158

15 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 123, intermedio 124 e intermedio 45, se obtuvo intermedio 158 partiendo de **intermedio 157**.

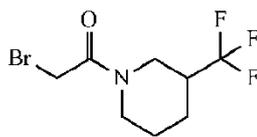
Ejemplo A56a) Preparación de intermedio 159

25 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 122, intermedio 123, intermedio 124, intermedio 130, intermedio 131 e intermedio 132, se obtuvo intermedio 159 partiendo de 4-cloro-2-fluorofenol disponible en el mercado.

Ejemplo A57a) Preparación de intermedio 160

35 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 122, intermedio 123, intermedio 124 e intermedio 45, se obtuvo intermedio 160 partiendo de 3,4-diclorofenol disponible en el mercado.

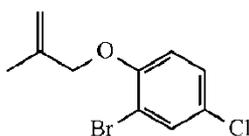
Ejemplo A58a) Preparación de intermedio 161



5 Se añadió 3-trifluorometilpiperidina (0,36 ml, 2,73 mmol) a una solución de bromuro de bromoacetilo (0,24 ml, 2,73 mmol) y carbonato potásico (0,47 g, 3,41 mmol) en THF (9 ml) a 0°C. La mezcla de reacción después se calentó hasta t.a. y se agitó 24 h. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Este crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/DCM 100/0 a 60/40). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 161 (0,29 g, 39%).

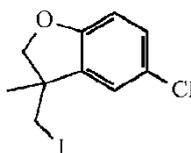
10 Ejemplo A59

a) Preparación de intermedio 162



15 Se añadió gota a gota 3-cloro-2-metilpropeno (2,35 g, 26 mmol) a una solución de 2-bromoclorofenol (4,15 g, 20 mmol) y K₂CO₃ (5,53 g, 39,99 mmol) en DMF (100 ml) a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 70°C. Después de enfriar hasta t.a., la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir intermedio 162, que se usó tal cual en la siguiente reacción.

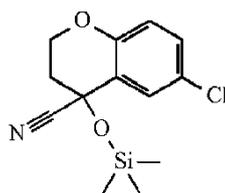
b) Preparación de intermedio 163



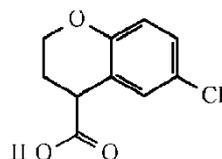
25 A un vial de microondas equipado con una barra magnética de agitación se le añadió **intermedio 162** (0,20 g, 0,76 mmol). El vial se purgó con argón durante 5 minutos, después de lo cual se añadieron Pd(Q-Phos)₂ (0,058 g, 0,038 mmol), yoduro potásico (0,25 g, 1,53 mmol) y tolueno (15 ml). El vial se tapó y se añadió a un baño de aceite precalentado hasta 100°C. Después de agitar durante 6 horas, se añadió Pd(Q-Phos)₂ adicional (0,058 g, 0,038 mmol) (preparado como se describe en *Org. Lett.* **2010**, 12, 3332) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante el fin de semana. El vial se enfrió y los contenidos se filtraron sobre una capa de gel de sílice, lavando con éter. El material en bruto se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida. Este crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 163 racémico (0,11 g, 45%).

35 Ejemplo A60

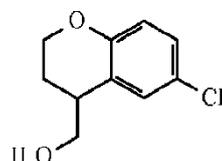
a) Preparación de intermedio 164



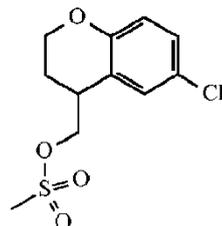
40 Se añadió yoduro de zinc (0,45 g, 1,42 mmol) a una solución de 6-clorocroman-4-ona (5 g, 27,38 mmol) en DCM (20 ml). Después se añadió gota a gota cianuro de trimetilsililo (7,05 g, 71,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 horas. La mezcla de reacción se lavó tres veces con sol. sat. ac. de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/DCM 100/0 a 60/40). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 164 (5,83 g, 76%).

b) Preparación de intermedio 165

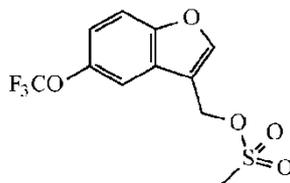
5 El **intermedio 164** (3,8 g, 13,48 mmol) se agitó en ácido acético (15 ml) y HCl (15 ml) y después se añadió cloruro de estaño(II) dihidrato (9,13 g, 40,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 24 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la capa acuosa después se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH 100/0 a 95/5). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio 165 (1,97 g, 69%).

c) Preparación de intermedio 166

15 Se añadió LiAlH₄ (1 M en THF, 26,5 ml, 26,52 mmol) a una solución de **intermedio 165** (1,97 g, 8,84 mmol) en THF (45 ml) a -20°C y después la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La m.r. después se enfrió hasta -70°C y se añadió cuidadosamente gota a gota agua (4 ml) seguido de NaOH 1 N (4 ml). Después se añadió THF (40 ml) y la m.r. se agitó hasta que alcanzó t.a. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM. El filtrado se evaporó al vacío para producir intermedio 166 (1,45 g, 83%).

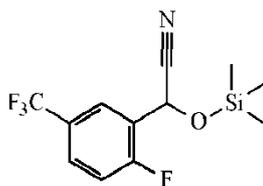
d) Preparación de intermedio 167

25 El intermedio 167 se preparó siguiendo un procedimiento sintético similar al presentado para la síntesis de intermedio 45. Partiendo de **intermedio 166** (3,2 g, 16,11 mmol) se obtuvo intermedio 167 racémico y se usó tal cual en la siguiente etapa.

Ejemplo A61a) Preparación de intermedio 168

35 Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 123, intermedio 124 e intermedio 45, se obtuvo intermedio 168 partiendo de 5-(trifluorometoxi)salicilaldehído disponible en el mercado.

Ejemplo A62a) Preparación de intermedio 169



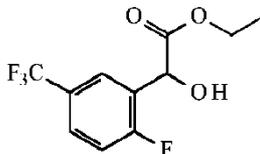
5 Se añadió cianuro de trimetilsililo (17,7 ml, 142 mmol) a una solución de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído (25 g, 130 mmol) en DCM (100 ml) y DABCO (1 ml) a una tasa tal que la mezcla se mantuvo a un reflujo suave. Después de 1 h a t.a., la mezcla de reacción se trató con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir intermedio 169 como un aceite (34,7 g, 92%).

b) Preparación de intermedio 170



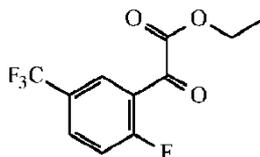
10 Una mezcla de **intermedio 169** (31,7 g, 109 mmol) en agua (25 ml) se trató con HCl (37% en agua, 75 ml, 989 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 h. La m.r. se enfrió, se diluyó con agua enfriada en hielo (300 ml), se trató con NaOH (50% en agua) hasta pH básico y se lavó con DCM (2 x 30 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl conc. hasta pH = 1 y se extrajo con DCM (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron para producir intermedio 170 como un aceite (23,6 g, 91%), que solidifica tras reposar.

c) Preparación de intermedio 171



20 El **intermedio 170** se disolvió en EtOH (500 ml). Se añadió ácido sulfúrico (10 ml) y la m.r. se agitó durante una noche a reflujo. El disolvente se evaporó al vacío, se añadió DCM y la mezcla se enfrió con un baño de hielo. Se añadió sol. ac. sat. de NaHCO₃ cuidadosamente hasta pH ~8. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir intermedio 171 como un aceite (23,8 g, 88%).

d) Preparación de intermedio 172



30 Una solución de **intermedio 171** (23,8 g, 89,4 mmol) en 1,4-dioxano (250 ml) se trató con MnO₂ (60 g, 690 mmol) y se agitó a reflujo durante 3 h y después a t.a. durante el fin de semana. La mezcla de reacción se filtró sobre un pequeño lecho de Dicalite y se concentró al vacío para producir intermedio 172 como un aceite (18,5 g, 78%).

e) Preparación de intermedio 173

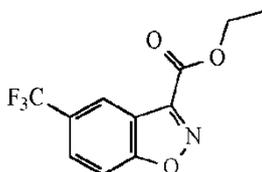


40 Una solución agitada de **intermedio 172** (18,5 g, 70 mmol) en EtOH (150 ml) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (5,84 g, 84 mmol) y acetato sódico (8,62 g, 105 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 5 h y después a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trató

con EtOAc (300 ml) y agua (1 l) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para producir intermedio 173 como un sólido blanco (17,6 g, 90%).

5

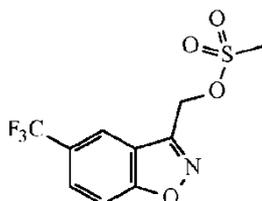
f) Preparación de intermedio 174



10 Se añadió K_2CO_3 (10 g, 72,4 mmol) a una solución de **intermedio 173** (14 g, 50,1 mmol) en DMSO (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y agua (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para producir intermedio 174 como un sólido blanco (9,9 g, 76%).

15

g) Preparación de intermedio 175



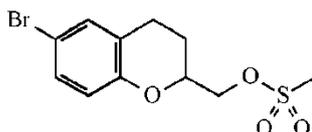
20

Si siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 40 e intermedio 45, se obtuvo intermedio 175 partiendo de **intermedio 174**.

Ejemplo A66

25

a) Preparación de intermedio 176

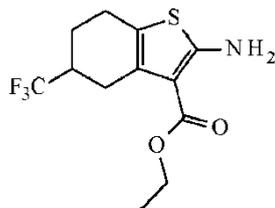


30 Si siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 40 e intermedio 45, se obtuvo intermedio 176 partiendo de éster metílico del ácido 6-bromocroman-2-carboxílico.

Ejemplo A67

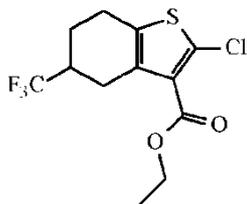
35

a) Preparación de intermedio 177



40 Se añadieron cianoacetato de etilo (0,6 ml, 5,23 mmol) y azufre (0,32 g, 9,51 mmol) a 3-(trifluorometil)ciclohexanona (0,79 g, 4,76 mmol) en DMF (20 ml). Después se añadió L-prolina (0,054 g, 0,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 24 h. Después de enfriar hasta t.a., la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; heptanos/EtOAc 100/0 a 75/25) para producir intermedio 177 (0,96 g,

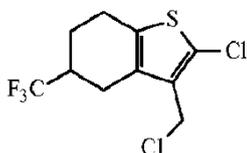
69%).

b) Preparación de intermedio 178

5

Se disolvieron nitrito de *terc*-butilo (7,35 ml, 6,32 mmol) y cloruro de cobre(II) (1,60 g, 11,88 mmol) en MeOH (47 ml). A esta mezcla se le añadió en una porción **intermedio 177** (0,962 g, 3,28 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h, después se interrumpió con NH₄Cl sat. ac. y el disolvente se evaporó. La suspensión resultante se repartió entre DCM y agua. La sol. orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para dar un crudo, que se usó sin purificación adicional para la posterior reacción (0,9 g).

10

c) Preparación de intermedio 179

15

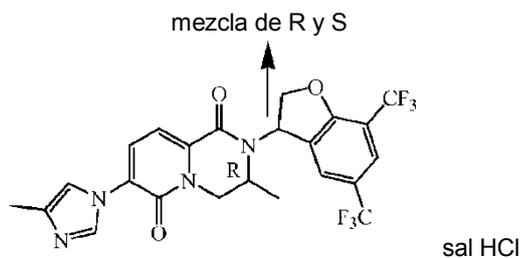
Siguiendo una secuencia sintética que implica procedimientos similares a los usados para la síntesis de (en el orden) intermedio 166 e intermedio 45, se obtuvo intermedio 179 partiendo de **intermedio 178**.

B. Preparación de los compuestos finales

20

Ejemplo B1a) Preparación de compuesto 1

25

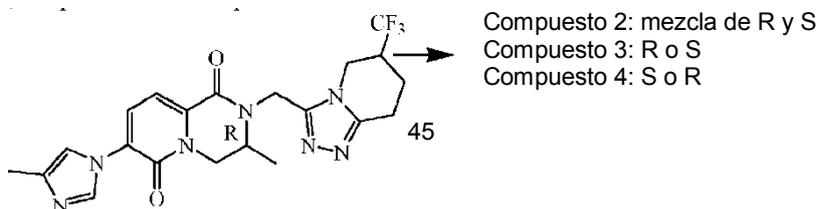


Se añadió DIAD (0,039 ml, 0,20 mmol) a una solución agitada de **intermedio 25** (70 mg, material en bruto) y TPP (52 mg, 0,20 mmol) en THF seco (20 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h, después los disolventes se evaporaron al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. El compuesto se redisolvió en DCM y se añadió 1,1 equiv. de HCl 4 N en dioxano. El disolvente se evaporó y el sólido se trituró con DIPE para producir compuesto 1 como un sólido beige (4 mg).

30

Ejemplo B2a) Preparación de compuestos 2, 3 y 4

35

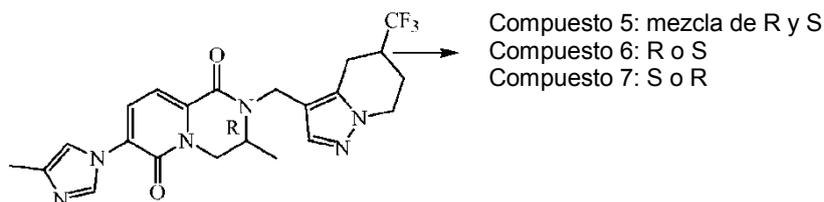


40

El **intermedio 18** (429 mg, 1,661 mmol) se agitó en DMF (20 ml) en atmósfera de N₂. Se añadió NaH (146 mg, 3,66 mmol) y la m.r. se agitó durante 10 min. Se añadió **intermedio 30** (390 mg, material en bruto) y la mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Se añadió hielo y los disolventes se evaporaron. Se añadió agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 97/3 a 90/10, después DCM/(NH₃ 7 N en MeOH) 90/10). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó al vacío, para dar compuesto 2 (500 mg), que se separó en diaestereoisómeros por HPLC prep. (fase estacionaria: RP SunFire Prep C18 OBD-10 µm, 30 x 150 mm; fase móvil: solución al 0,25% de NH₄HCO₃ en agua/MeOH), produciendo compuesto 3 (114 mg) y compuesto 4 (69 mg).

Ejemplo B3

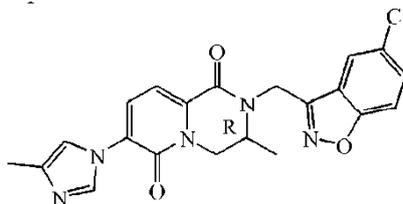
a) Preparación de compuestos 5, 6 y 7



Siguiendo un procedimiento similar a uno presentado para la síntesis de compuesto 2 (ejemplo B2), partiendo de **intermedio 18** e **intermedio 34**, se obtuvo compuesto 5 (240 mg). El compuesto 5 después se separó en diaestereoisómeros por SFC prep. (fase estacionaria: Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, iPrOH con iPrNH₂ al 0,2%). Las fracciones deseadas se recogieron, el disolvente se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en MeOH y se evaporó de nuevo. Las dos fracciones se suspendieron en DIPE, se filtraron y se secaron al vacío a 50°C, para producir compuesto 6 (57 mg) y compuesto 7 (49 mg).

Ejemplo B4

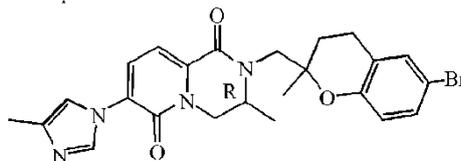
a) Preparación de compuesto 14



Siguiendo un procedimiento similar a uno presentado para la síntesis de compuesto 2 (ejemplo B2), partiendo de **intermedio 18** y 3-(bromometil)-5-cloro-1,2-benzisoxazol se obtuvo compuesto 14.

Ejemplo B5

a) Preparación de compuesto 15

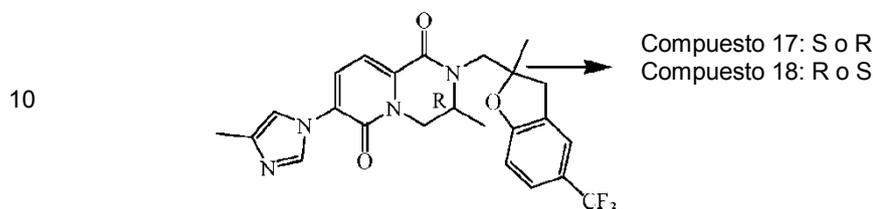


El **intermedio 18** (287 mg, 1,11 mmol), NaH (89 mg, 2,23 mmol) y 18-corona-6 (197 mg, 0,75 mmol) se agitaron en THF seco (5 ml) a 70°C durante 1 h en atmósfera de N₂. La m.r. se enfrió hasta t.a. y después se añadió **intermedio 41** (458 mg, 1,11 mmol) en DMF (3 ml). Después, la mezcla se calentó hasta 90°C y se dejó que reaccionara a esta temperatura durante 24 h. Después se añadió agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las fases se separaron, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (fase estacionaria: RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm; fase móvil: solución al 0,25% de NH₄HCO₃ en agua/acetonitrilo). Las fracciones deseadas se recogieron, el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en MeOH

y el disolvente se evaporó de nuevo, produciendo compuesto 15 (12 mg, 2%).

Ejemplo B6

5 a) Preparación de compuestos 17 y 18

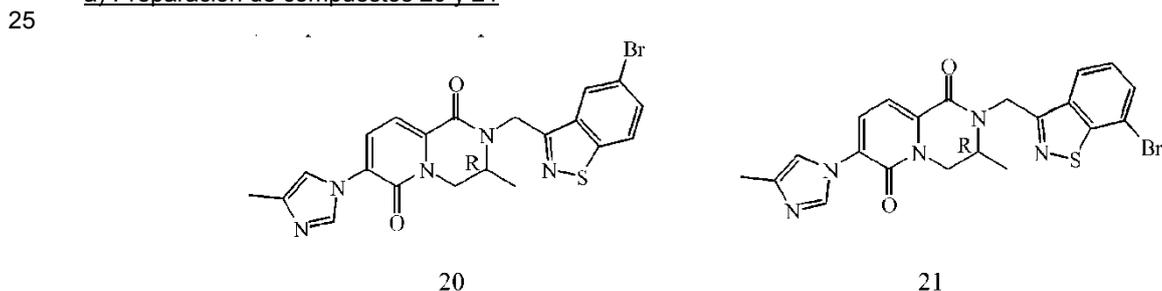


15 Siguiendo un procedimiento similar a uno presentado para la síntesis de compuesto 15 (ejemplo B5), partiendo de **intermedio 18** e **intermedio 49** se obtuvo una mezcla de compuesto 17 y compuesto 18. La mezcla se separó en diaestereoisómeros puros por HPLC prep. (fase estacionaria: RP SunFire Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150 mm; fase móvil: solución al 0,25% de NH_4HCO_3 en agua, MeOH), produciendo compuesto 17 (rendimiento del 6%) y compuesto 18 (rendimiento del 5%) como espumas.

20

Ejemplo B7

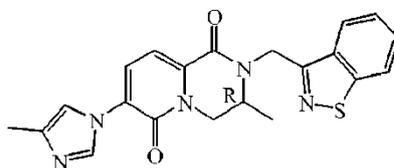
25 a) Preparación de compuestos 20 y 21



30 Siguiendo un procedimiento similar a uno presentado para la síntesis de compuesto 2 (ejemplo B2), partiendo de **intermedio 18** y una mezcla de **intermedios 55** y **56**, se obtuvo una mezcla de compuesto 20 y compuesto 21. La mezcla se separó en los regioisómeros individuales por HPLC prep. (fase estacionaria: RP SunFire Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150 mm; fase móvil: solución al 0,25% de NH_4HCO_3 en agua/acetronitrilo). Las fracciones que contenían los productos se recogieron y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se suspendió en DIPE, se precipitó, se filtró y se secó al vacío para producir compuesto 20 (48 mg, 10%) y compuesto 21 (20 mg, 4%).

35 Ejemplo B8

a) Preparación de compuesto 22

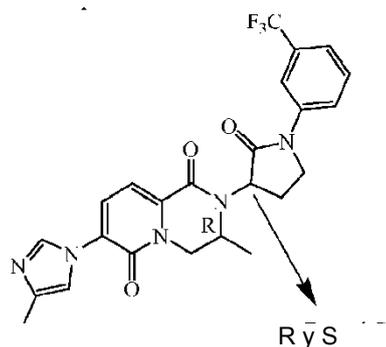


40 Se añadió MeOH (40 ml) a Pd al 10%/C (50 mg) en atmósfera de N_2 . Se añadió solución de tiofeno (0,4% en MeOH) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de H_2 durante 30 min. Se añadieron compuesto 20 (60 mg, 0,12 mmol) y acetato potásico (24 mg, 0,25 mmol) y la m.r. se agitó en atmósfera de H_2 hasta que se absorbió 1 equiv. de H_2 . La mezcla de reacción después se filtró sobre Dicalite. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 95/5). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El producto se suspendió en DIPE y se secó al vacío a 50°C, para producir compuesto 22 (24 mg, 48%).

45

Ejemplo B9

50 a) Preparación de compuesto 23

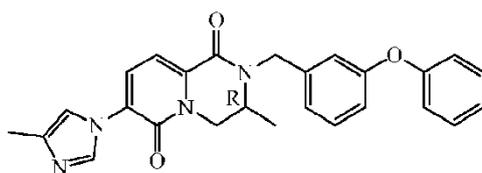


(mezcla de diastereómeros en una relación 8:1 (LCMS))

- 5 El **intermedio 18** (150 mg, 0,58 mmol), NaH (26 mg, 0,64 mmol) y 15-corona-5 (0,12 ml, 0,58 mmol) se agitaron en DMF seca (7 ml) a t.a. durante 1 h en atmósfera de N₂, después se añadió intermedio 58 (186 mg, 0,61 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a t.a. Después de 90 min la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó, para dar un crudo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 95/5). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó produciendo compuesto 23 (28 mg, mezcla de diastereómeros en una relación 8:1 (LCMS)).

Ejemplo B10

- 15 a) Preparación de compuesto 32

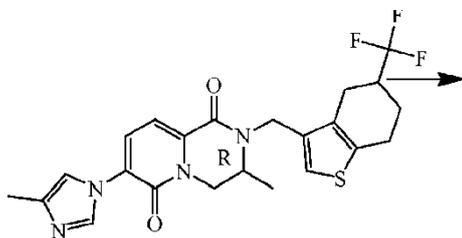


sal HCl

- 20 Siguiendo un procedimiento similar a uno presentado para la síntesis de compuesto 2 (ejemplo B2), partiendo de **intermedio 18** y cloruro de 3-fenoxibencilo se obtuvo compuesto 32. Después de purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 99/1 a 95/5) el aceite obtenido después de la evaporación del disolvente se disolvió en MeOH. Posteriormente, el compuesto se convirtió en la sal HCl. La sal obtenida se recristalizó en Et₂O, para producir compuesto 32 (47%).

Ejemplo B11

- 25 a) Preparación de compuestos 35, 36 y 37

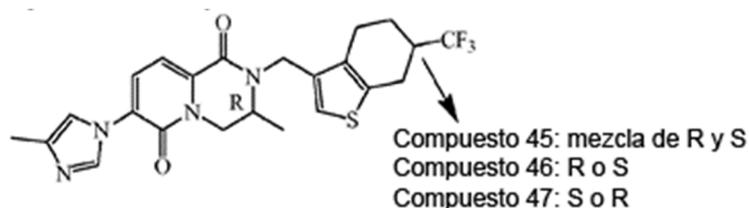


Compuesto 35: mezcla de R y S
Compuesto 36: R o S
Compuesto 37: S o R

- 35
40 Siguiendo un procedimiento similar a uno presentado para la síntesis de compuesto 2 (ejemplo B2), partiendo de **intermedio 18** e **intermedio 86**, se obtuvo compuesto 35 (626 mg, mezcla de diaestereoisómeros). La mezcla se separó en los diaestereoisómeros individuales por SFC prep. (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH con iPrNH₂ al 0,4%), produciendo compuesto 36 (253 mg, 31%) y compuesto 37 (266 mg, 33%).

Ejemplo B12

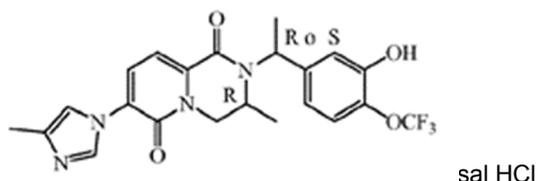
- 45 a) Preparación de compuestos 45, 46 y 47



5 Siguiendo un procedimiento similar a uno presentado para la síntesis de compuesto 2 (ejemplo B2), partiendo de **intermedio 18** e **intermedio 104**, se obtuvieron 25 mg de compuesto 45 (mezcla de diastereómeros). La mezcla se separó en los diaestereoisómeros individuales por SFC prep. (fase estacionaria: Chiralpak Diacel OJ 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, MeOH con iPrNH₂ al 0,4%). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo, produciendo compuesto 46 (5 mg, 7%) y compuesto 47 (6 mg, 8%).

10 Ejemplo B13

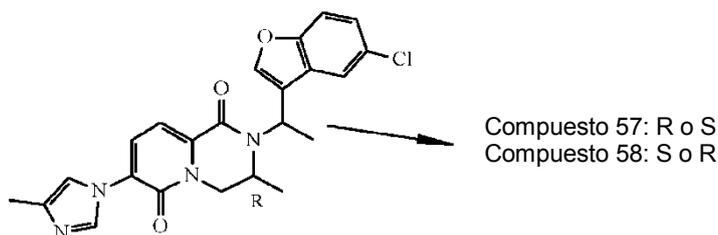
a) Preparación de compuesto 51



15 Se añadieron Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmol) y tetrametil di-tBuXPhos (23 mg, 0,047 mmol) a un vial secado en horno en atmósfera de N₂ y el vial se selló. Se añadieron tolueno seco (10 ml) y dioxano seco (2 ml) y la mezcla púrpura oscura resultante se agitó a 120°C durante 3 min. Se añadieron 4-metilimidazol (110 mg, 1,342 mmol) y K₃PO₄ (285 mg, 1,342 mmol) a un segundo vial secado en horno en atmósfera de N₂ y el vial se selló. Después, el **intermedio 111** (322 mg, 0,671 mmol) y la solución de catalizador premezclada se añadieron al segundo vial. La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 5 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 96/4). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. El producto (92 mg) se disolvió en EtOAc (2 ml), después se añadió HCl (4 M en dioxano, 0,053 ml, 0,21 mmol) para obtener el clorhidrato. El disolvente se evaporó y el producto se trituró con Et₂O para producir 66 mg de compuesto 51 como un sólido naranja pálido.

30 Ejemplo B14

a) Preparación de compuestos 57 y 58



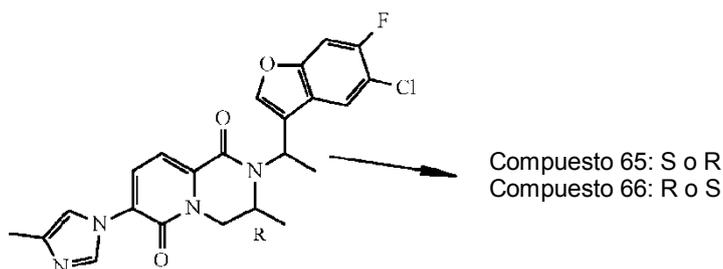
40 Siguiendo un procedimiento similar a uno presentado para la síntesis de compuesto 2 (ejemplo B2), partiendo de **intermedio 18** e **intermedio 132**, se obtuvieron 1,65 g de una mezcla de diastereómeros 57 y 58. La mezcla se separó en los diaestereoisómeros individuales por HPLC prep. (fase estacionaria: XBridge C18_3,5 μm, fase móvil: NH₄HCO₃ al 0,2% en agua, MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo, produciendo compuesto 57 (150 mg, 8%) y compuesto 58 (329 mg, 18%).

50 Ejemplo B15

a) Preparación de compuestos 65 y 66

5

10



15

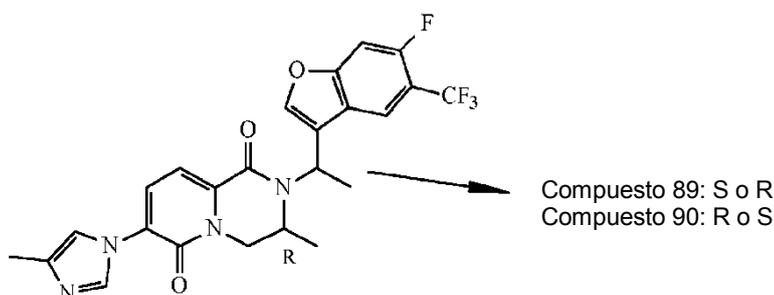
Siguiendo un procedimiento similar a uno presentado para la síntesis de compuesto 2 (ejemplo B2), partiendo de **intermedio 18** e **intermedio 133**, se obtuvo 1 g de una mezcla de diastereómeros 65 y 66. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH 100/0 a 95/5). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo, produciendo compuesto 65 (0,45 g, 22%) y compuesto 66 (0,42 g, 20%).

20

Ejemplo B16

a) Preparación de compuestos 89 y 90

25



35

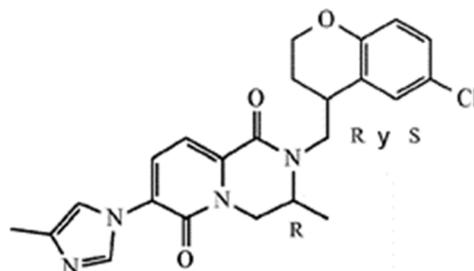
40

Siguiendo un procedimiento similar a uno presentado para la síntesis de compuesto 2 (ejemplo B2), partiendo de **intermedio 18** e **intermedio 153**, se obtuvo una mezcla de diastereómeros 89 y 90 (429 mg). La mezcla se separó en los diastereoisómeros individuales por SFC prep. (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm; fase móvil: CO₂, EtOH con iPrNH₂ al 0,2%). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo, produciendo compuesto 89 (25 mg, 4%) y compuesto 90 (54 mg, 8%).

45

Ejemplo B17

a) Preparación de compuesto 100



50

El **intermedio 18** (1,48 g, 5,72 mmol) y bromuro de litio (0,50 g, 5,72 mmol) se agitaron en DMF seca (180 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. Se añadió NaH (1,37 g, 34,33 mmol) y la m.r. se agitó durante 10 min. Se añadió **intermedio 167** (1,9 g, 6,87 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 semana. Se añadieron dos gotas de agua y los disolventes se evaporaron. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó, para dar un crudo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM/MeOH, 98/2 a 96/4). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó produciendo compuesto 100 (50 mg, 2%).

55

Usando protocolos análogos de reacción como se describe en los anteriores ejemplos, se han preparado los compuestos enumerados en las tablas a continuación.

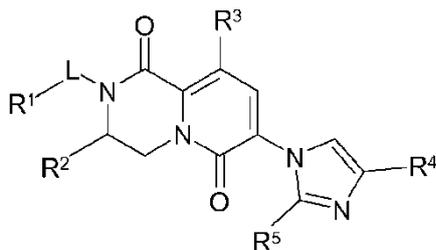
"N.º comp." significa número de compuesto. "cb" significa enlace covalente.

"Pr." se refiere al número de ejemplo en analogía al protocolo para el que se sintetizó el compuesto.

5 En caso de que no se indique estereoquímica específica para un estereocentro de un compuesto, esto significa que el compuesto se obtuvo como una mezcla de los enantiómeros R y S. "Sal HCl" significa sal de ácido clorhídrico; no se determinó el número exacto de equivalentes de HCl.

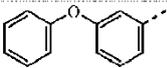
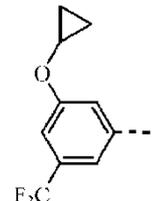
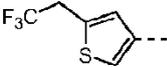
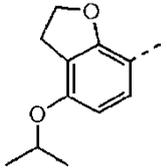
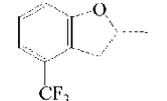
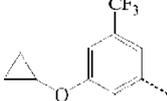
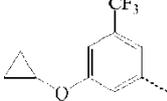
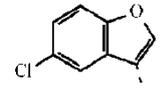
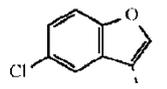
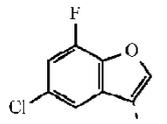
10 En caso de que no se indique forma salina, el compuesto se obtuvo como una base libre.

Tabla 1a

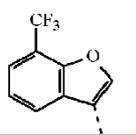
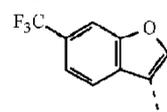
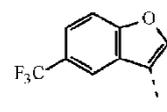
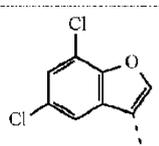
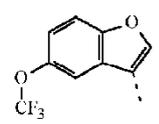
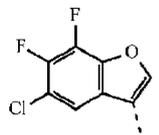
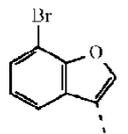
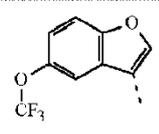
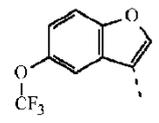
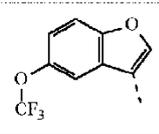


N.º comp.	Pr.	R ¹	L	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Formas salinas/estereoquímica/rotación óptica (OR)
8	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
9	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
38	B2			CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R OR: -42,91° (589 nm; 20°C; 0,55% p/v; DMF)
39	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
10	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R OR: +5,40° (589 nm; 20°C; 0,5% p/v; DMF)
11	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
12	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R sal HCl
13	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
14	B4		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R

N.º comp.	Pr.	R ¹	L	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Formas salinas/estereoquímica/ rotación óptica (OR)
16	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
19	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R OR: +8,48° (589 nm; 20°C; 0,495% p/v; DMF)
20	B7		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R OR: -85,14° (589 nm; 20°C; 0,249% p/v; DMF)
21	B7		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R OR: -65,52° (589 nm; 20°C; 0,174% p/v; DMF)
22	B8		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R OR: -78,37° (589 nm; 20°C; 0,245% p/v; DMF)
24	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R OR: -34,93° (589 nm; 20°C; 0,375% p/v; DMF)
25	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R OR: +14,04° (589 nm; 20°C; 0,4415% p/v; DMF)
26	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R OR: -37,29° (589 nm; 20°C; 0,48% p/v; DMF)
28	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R OR: -11,63° (589 nm; 20°C; 0,49% p/v; DMF)
29	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R OR: -7,45° (589 nm; 20°C; 0,725% p/v; DMF)
31	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
32	B10		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R sal HCl

N.º comp.	Pr.	R ¹	L	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Formas salinas/estereoquímica/rotación óptica (OR)
								
33	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R sal HCl
41	B2			CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
42	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
44	B13		CH ₂	H	H	CH ₃	H	mezcla de R y S
40	B13			CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R sal HCl
53	B13			CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R sal HCl
54	B2		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
55	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
56	B2		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
59	B2			H	H	CH ₃	H	mezcla de R y S

N.º comp.	Pr.	R ¹	L	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Formas salinas/estereoquímica/rotación óptica (OR)
60	B2			H	H	CH ₃	H	enantiómero R o S
61	B2			H	H	CH ₃	H	enantiómero S o R
62	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
63	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
64	B2		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
67	B5			H	H	CH ₃	H	enantiómero S o R
68	B5			H	H	CH ₃	H	enantiómero R o S
69	B2			H	H	CH ₃	H	enantiómero S o R
70	B2			H	H	CH ₃	H	enantiómero R o S
71	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R

N.º comp.	Pr.	R ¹	L	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Formas salinas/estereoquímica/rotación óptica (OR)
								
72	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
73	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
74	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
75	B2		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
76	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
77	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
81	B2			H	H	CH ₃	H	enantiómero S o R
82	B2			H	H	CH ₃	H	enantiómero R o S
83	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
84	B2			CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R

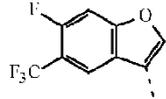
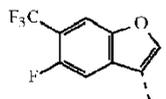
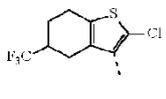
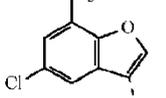
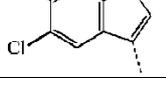
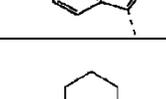
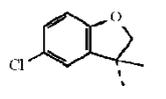
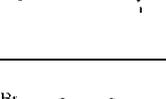
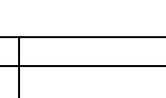
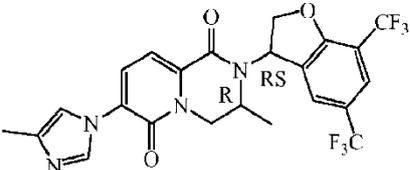
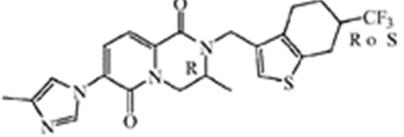
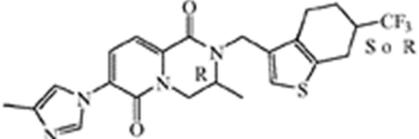
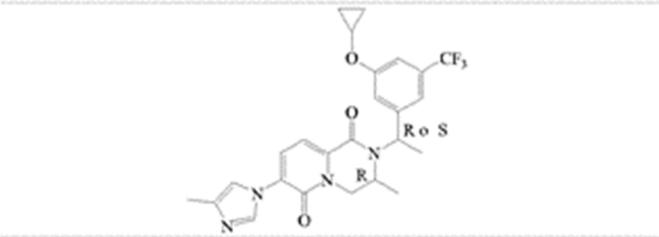
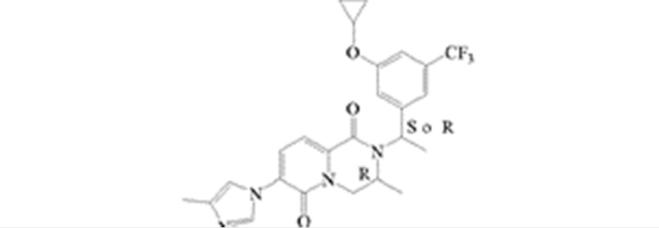
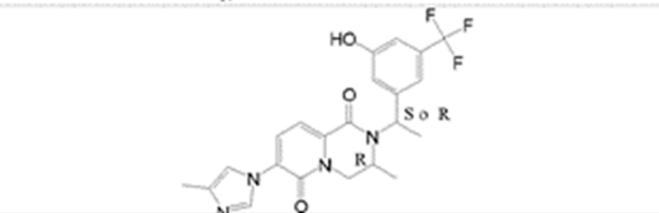
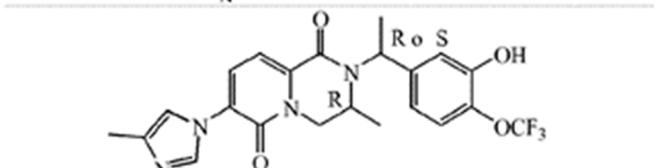
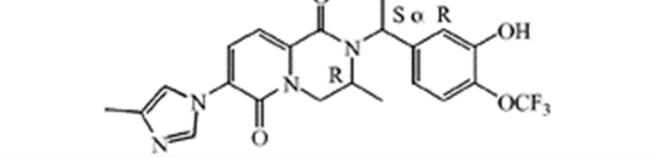
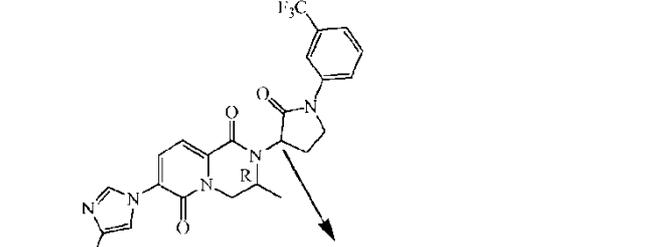
N.º comp.	Pr.	R ¹	L	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Formas salinas/estereoquímica/rotación óptica (OR)
								
85	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
88	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
93	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
94	B2		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
97	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
98	B2			CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
99	B5		CH ₂	H	H	CH ₃	H	
101	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R
104	B2		CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	enantiómero R

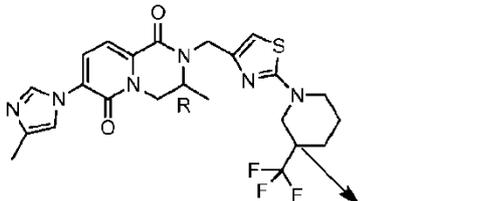
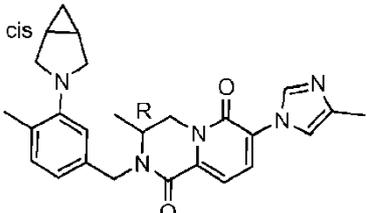
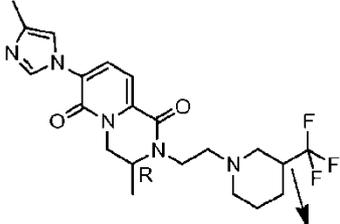
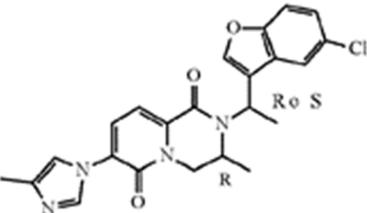
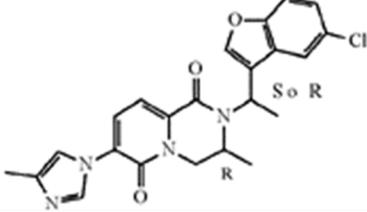
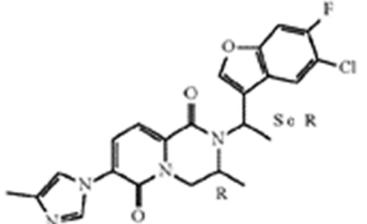
Tabla 1b

N.º comp.	Pr.	Estructura	Formas salinas
1	B1		sal HCl

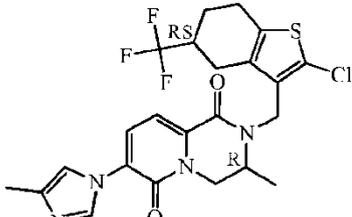
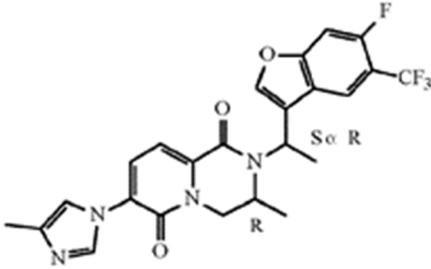
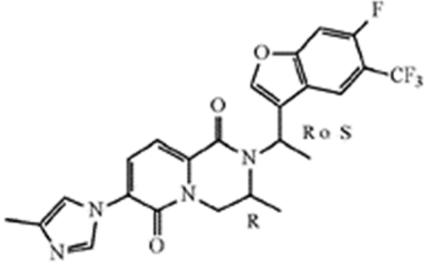
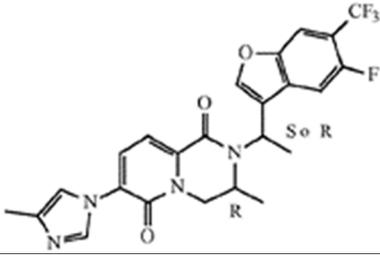
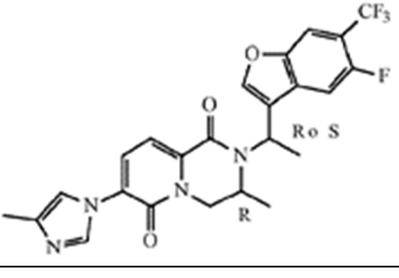
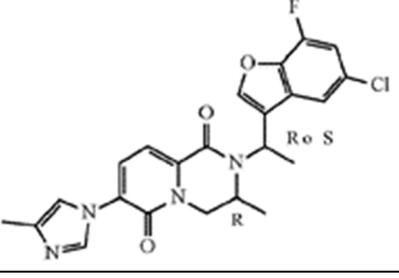
N.º comp.	Pr.	Estructura	Formas salinas
2	B2		mezcla de R y S
3	B2		
4	B2		
5	B3		mezcla de R y S
6	B3		
7	B3		
15	B5	<p data-bbox="584 1686 1058 1742">mezcla de R y S (mezcla de diastereoisómeros 45/55 - RMN)</p>	
17	B6		

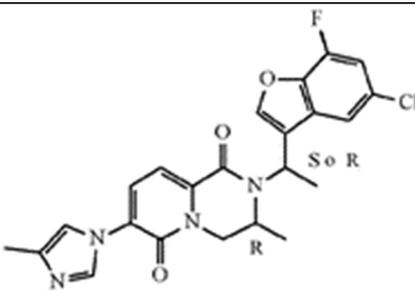
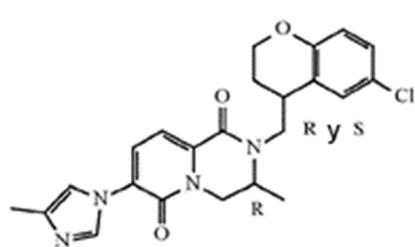
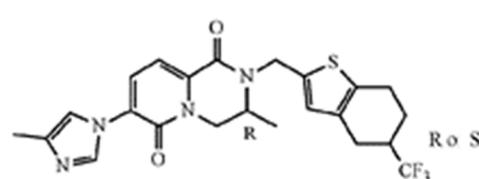
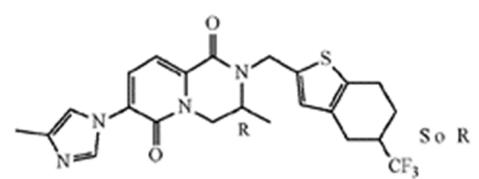
N.º comp.	Pr.	Estructura	Formas salinas
18	B6		
34	B2		
35	B11		
36	B11		
37	B11		
45	B12		
46	B12		

N.º comp.	Pr.	Estructura	Formas salinas
			
47	B12		
48	B13		sal HCl
49	B13		sal HCl
50*	B13		sal HCl
51	B13		sal HCl
52	B13		sal HCl
23	B9		

N.º comp.	Pr.	Estructura R y S (mezcla de diastereómeros en una relación 8:1 (LCMS))	Formas salinas
27	B2		
30	B2	<p>.....</p> 	sal HCl
43	B13	<p>.....</p> 	sal HCl
57	B14	<p>.....</p> 	
58	B14		
65	B15		
66	B15		

N.º comp.	Pr.	Estructura	Formas salinas
78	B2		
79	B2		
80	B2		
86	B2		
87	B2		
88	B2		

N.º comp.	Pr.	Estructura	Formas salinas
			
89	B16		
90	B16		
91	B2		
92	B2		
95	B2		
96	B2		

N.º comp.	Pr.	Estructura	Formas salinas
			
100	B17		
102	B2		
103	B2		

* El compuesto 50 se obtuvo como un producto secundario durante la reacción.

Parte analítica

5 LCMS (cromatografía líquida/espectrometría de masas)

Procedimiento general de LCMS

10 La medición de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se realizó usando una bomba LC, un detector de serie de diodos (DAD) o de UV y una columna especificada en los métodos respectivos. Si era necesario, se incluían detectores adicionales (véase la tabla de métodos a continuación).

15 El flujo desde la columna se llevaba al espectrómetro de masas (MS) que estaba configurado con una fuente de iones a presión atmosférica. Pertenece a las habilidades de los expertos en la materia establecer los parámetros de ajuste (por ejemplo, intervalo de exploración, tiempo de residencia...) para obtener iones que permitieran la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se realizó con un software apropiado. Los compuestos se describen por sus tiempos de retención experimentales (R_t) e iones. Si no se especifica de forma diferente en la tabla de datos, el ión molecular presentado corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (por ejemplo, Br, Cl), el valor presentado es el obtenido para la masa más baja del isótopo. Todos los resultados se obtuvieron con incertidumbres experimentales que están habitualmente asociadas con el método usado.

25 A partir de ahora en este documento, "SQD" significa detector de cuadrupolo individual, "MSD" detector selectivo de masa, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido etilsiloxano/sílice unido, "DAD" detector de serie de diodos, "HSS" sílice de alta resistencia, "Q-ToF" espectrómetros de masas de tiempo de vuelo de cuadrupolo, "CLND", detector de nitrógeno quimioluminiscente, "ELSD" detector de exploración evaporativa de luz.

Tabla 2: códigos de método LCMS (flujo expresado en ml/min; temperatura de columna (T) en °C; tiempo de ejecución en minutos)

Código de método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- Col T	Tiempo de ejecución
1	Waters: Acquity® UPLC®-DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1,8 µm, 2,1*100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en H ₂ O al 95% + CH ₃ CN al 5% B: CH ₃ CN	De 95% de A a 0% de A en 2,5 min, hasta 5% de A en 0,5 min	0,8 ----- - 55	3
2	Waters: Acquity® UPLC®-DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1,8 µm, 2,1*100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en H ₂ O al 95% + CH ₃ CN al 5% B: CH ₃ CN	De 100% de A a 5% de A en 2,10 min, hasta 0% de A en 0,90 min, hasta 5% de A en 0,5 min	0,8 ----- - 55	3,5
3	Waters: Alliance®- DAD-ZQ y ELSD 2000 Alltech	Waters: Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6* 100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 25 mM en H ₂ O al 95% + CH ₃ CN al 5% B: CH ₃ CN C: CH ₃ OH D: (CH ₃ CN al 40% y CH ₃ OH al 40% y H ₂ O al 20% con CH ₃ COOH al 0,25%)	De 100% de A a 1% de A, 49% de B y 50% de C en 6,5 min, hasta 1% de A y 99% de B en 0,5 min, hasta 100% de D en 1 min mantenido durante 1,0 min hasta 100% de A en 0,5 min y mantenido durante 1,5 min.	1,6 ----- - 40	11
4	Waters: Acquity® UPLC® -DAD y SQD	Waters: BEH C18 (1,7 µm, 2,1*50 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en H ₂ O al 95% + CH ₃ CN al 5% B: CH ₃ CN	De 95% de A a 5% de A en 1,3 min, mantenido durante 0,7 min.	0,8 ----- - 55	2
5	Agilent 1100- DAD-MSD G1956A	YMC-pack ODS-AQ C18 (50 x 4,6 mm, 3 µm)	A: HCOOH al 0,1% en H ₂ O B: CH ₃ CN	De 95% de A a 5% de A en 4,8 min, mantenido durante 1,0 min, hasta 95% de A en 0,2 min.	2,6 ----- - 35	6,0
6	Waters: Acquity® UPLC® -DAD y SQD	Waters: BEH C18 (1,7 µm, 2,1*50 mm)	A: HCOOH al 0,1% + CH ₃ OH al 5% en H ₂ O B: CH ₃ CN	De 95% de A a 0% de A en 2,5 min, hasta 5% de A en 0,5 min.	0,8 ----- - 55	3
7	Waters: Acquity® UPLC® -DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1,8 µm, 2,1*100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en H ₂ O al 95% + CH ₃ CN al 5% B: CH ₃ CN	De 100% de A a 5% de A en 2,10 min, hasta 0% de A en 0,90 min, hasta 5% de A en 0,5 min	0,7 ----- - 55	3,5

Puntos de fusión

5 Para los compuestos 9, 13, 14, 19, 26, 28 y 29 los puntos de fusión (p.f.) se determinaron con un DSC823e (Mettler-Toledo). El p.f. de los compuestos 13, 19, 26, 28 y 29 se midieron con un gradiente de temperatura de 10°C/min. El p.f. del compuesto 14 se midió con un gradiente de temperatura de 30°C/min.

10 Para los compuestos 30, 33, 40, 43, 44, 48, 51, 52 y 53 los p.f. se determinaron en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62. Los p.f. se midieron con una temperatura que variaba de 50°C a 300°C, usando un gradiente de 10°C/minuto. El valor del p.f. se leyó de una pantalla digital. Los resultados de las mediciones analíticas se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Tiempo de retención(R_t) en min., pico [M+H]⁺ (molécula protonada), método LCMS y p.f. (punto de fusión en °C) (n.d. significa no determinado).

N.º comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
1	2,79	513	5	n.d.
2	0,65	462	4	n.d.
3	0,64	462	4	n.d.
4	0,65	462	4	n.d.
5	0,77	461	4	n.d.
6	1,53	461	2	n.d.
7	1,53	461	2	n.d.
8	0,70	458	4	n.d.
9	1,62	457	2	170
38	0,80	432	4	n.d.
39	1,89	433	1	n.d.
10	0,87	433	4	n.d.
11	1,83	469	1	n.d.
12	0,96	418	4	n.d.
27	0,97	507	4	n.d.
28	0,91	423	4	162
29	0,89	437	4	110
30	2,36	444	5	122
31	n.d.	n.d.	-	n.d.
32	0,97	440	4	n.d.
33	2,52	473	5	149
34	1,90	477	2	n.d.
35	1,89	477	2	n.d.
36	1,89	477	2	n.d.
37	1,90	477	2	n.d.
41	0,92	451	4	n.d.
42	1,91	449	1	n.d.
43	n.d.	n.d.	-	138
44	2,21	445	5	128
45	1,04	477	4	n.d.
46	1,91	477	2	n.d.
47	1,90	477	2	n.d.
48	2,68	487	5	122
49	2,66	487	5	n.d.
50	2,09	447	5	n.d.
51	n.d.	n.d.	-	212
52	n.d.	n.d.	-	223
40	2,70	487	5	102
53	2,94	513	5	197
54	0,91	409	4	n.d.
55	0,94	423	4	n.d.
56	0,94	427	2	232
57	1,66	437	2	n.d.
58	1,64	437	2	n.d.
59	2,30	441	5	n.d.
60	1,63	441	2	234
61	1,63	441	2	231
62	1,67	441	2	n.d.
63	1,74	441	2	n.d.
64	1,60	443	2	211
65	2,43	455	5	n.d.
66	5,91	455	3	n.d.
67	1,68	457	2	200

N.º comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
13	0,96	467	4	159
14	5,37	424	3	147
15	1,79	497	6	n.d.
16	0,87	463	4	n.d.
17	0,95	473	4	n.d.
18	0,96	473	4	n.d.
19	0,89	463	4	144
20	1,87	484	2	n.d.
21	1,85	484	2	n.d.
22	5,09	406	3	n.d.
23	1,61	486	2	n.d.
24	5,35	437	3	n.d.
25	0,76	435	4	n.d.
26	1,01	457	4	164
68	1,68	457	2	204
69	1,74	457	2	n.d.
70	1,74	457	2	n.d.
71	1,72	457	2	225
72	1,72	457	2	215
73	1,75	457	2	187
74	1,87	457	2	202
75	1,73	459	2	n.d.
76	1,72	459	2	n.d.
77	1,68	467	2	n.d.
78	1,82	471	2	n.d.
79	1,79	471	2	n.d.
80	1,78	471	2	n.d.
81	1,68	473	2	n.d.
82	1,68	473	2	n.d.
83	1,79	473	2	n.d.
84	1,02	475	4	222
85	1,02	475	4	226
86	1,84	487	2	n.d.
87	1,82	487	2	n.d.
88	2,06	511	2	n.d.
89	1,73	489	2	230
90	1,71	489	2	n.d.
91	1,04	489	4	n.d.
92	1,03	489	4	n.d.
93	1,82	491	2	n.d.
94	1,88	443	7	n.d.
95	1,9	455	7	n.d.
96	1,92	455	7	201
97	1,05	457	4	227
98	0,8	452,8	4	n.d.
99	1,63	425	2	n.d.
100	1,72	439	2	n.d.
101	5,46	458	3	140
102	1,91	477	2	n.d.
103	1,91	477	2	n.d.
104	1,02	483	4	n.d.

RMN

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

Tabla 4: Resultados de RMN de ^1H

N.º comp.	Resultado de RMN de ^1H
3	(360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,77 - 1,93 (m, 1 H), 2,15 (s, 4 H), 2,87 (ddd, J = 17,2, 11,5, 6,0 Hz, 1 H), 2,96 - 3,24 (m, 2 H), 3,84 - 4,04 (m, 3 H), 4,40 (dd, J = 12,3, 5,3 Hz, 1 H), 4,53 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 4,60 (dd, J = 113,9, 2,9 Hz, 1 H), 5,22 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,39 - 7,46 (m, 1 H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 1,5 Hz, 1 H)
4	(360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,75 - 1,95 (m, 1 H), 2,10 - 2,26 (m, 4 H), 2,87 (ddd, J = 16,8, 11,0, 5,9 Hz, 1 H), 3,03 (dt, J = 16,6, 4,8 Hz, 1 H), 3,12 - 3,25 (m, 1 H), 3,89 (dd, J = 13,9, 4,0 Hz, 1 H), 3,93 - 4,13 (m, 2 H), 4,39 (dd, J = 12,4, 5,9 Hz, 1 H), 4,53 - 4,68 (m, 2 H), 5,15 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 7,03 - 7,24 (m, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 1,1 Hz, 1 H)
6	(360 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,08 (cd, J = 12,4, 5,6 Hz, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,38 (d, J = 13,9 Hz, 1 H), 2,55 - 2,67 (m, 1 H), 2,73 (dd, J = 16,1, 11,7 Hz, 1 H), 3,21 (dd, J = 16,1, 4,7 Hz, 1 H), 3,66 (dd, J = 14,1, 4,1 Hz, 1 H), 3,81 - 3,91 (m, 1 H), 4,01 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 4,11 (td, J = 12,5, 4,7 Hz, 1 H), 4,42 (dd, J = 13,4, 5,6 Hz, 1 H), 4,78 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 5,12 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,21 - 7,31 (m, 1 H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H)
7	(360 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,10 (dtd, J = 13,7, 11,7, 11,7, 5,6 Hz, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,33 - 2,42 (m, 1 H), 2,56 - 2,69 (m, 1 H), 2,81 (dd, J = 16,5, 11,0 Hz, 1 H), 3,26 (ddd, J = 16,5, 5,3, 1,7 Hz, 1 H), 3,70 (dd, J = 14,2, 4,1 Hz, 1 H), 3,91 (cdd, J = 6,6, 6,6, 6,6, 4,2, 2,0 Hz, 1 H), 4,06 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 4,10 (td, J = 12,4, 4,8 Hz, 1 H), 4,42 (ddd, J = 13,1, 5,5, 2,7 Hz, 1 H), 4,80 (dd, J = 14,1, 2,3 Hz, 1 H), 5,04 (d, J = 15,1 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H)
8	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 3,81 - 3,98 (m, 1 H), 4,17 (s a, 1 H), 4,59 (dd, J = 14,1, 2,8 Hz, 1 H), 5,08 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 5,59 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H)
9	(360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,11 - 2,18 (m, 3 H), 3,76 (dd, J = 14,3, 4,0 Hz, 1 H), 4,07 (ddd, J = 6,5, 4,1, 2,2 Hz, 1 H), 4,59 (dd, J = 13,9, 2,2 Hz, 1 H), 4,67 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 5,17 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 7,11-7,18 (m, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,39 - 8,45 (m, 1 H), 8,90 (d, J = 7,3 Hz, 1 H)
38	(400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,28 (t, J = 6,3 Hz, 3 H), 2,29 (d, J = 1,2 Hz, 3 H), 2,90 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 2,99 (c, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,67 - 3,78 (m, 1 H), 3,79 - 3,96 (m, 2 H), 3,98 - 4,14 (m, 1 H), 4,21 (dd, J = 14,1, 4,0 Hz, 1 H), 4,68 (m, J = 3,2 Hz, 1 H), 4,65 - 4,76 (m, 1 H), 5,10 (dd, J = 115,9, 10,3 Hz, 1 H), 7,08 - 7,25 (m, 6 H), 7,26 (s, 2 H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 1,2 Hz, 1 H)
39	(360 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,33 (s, 6 H), 1,76 - 1,85 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,76 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,62 - 3,70 (m, 1 H), 3,77 - 3,89 (m, 1 H), 3,98 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 4,76 (dd, J = 13,9, 2,2 Hz, 1 H), 5,31 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,99 - 7,06 (m, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 1,5 Hz, 1 H)
10	(360 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,27 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,80 (dd, J = 14,1, 4,2 Hz, 1 H), 3,88 - 4,00 (m, 1 H), 4,37 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 4,77 (dd, J = 113,9, 2,6 Hz, 1 H), 5,34 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,20 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 1,1 Hz, 1 H)
11	(360 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,25 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,24 - 2,33 (m, 3 H), 3,25 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 3,71 - 3,84 (m, 1 H), 3,95 - 4,06 (m, 1 H), 4,16 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 4,62 (td, J = 8,8, 2,9 Hz, 2 H), 4,78 (dd, J = 13,9, 2,2 Hz, 1 H), 5,11 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 3 H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 1,1 Hz, 1 H)
13	(360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 3,95 (dd, J = 14,1, 3,8 Hz, 1 H), 4,03 - 4,16 (m, 1 H), 4,63 (dd, J = 14,1, 2,4 Hz, 1 H), 4,75 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 5,07 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,38 - 7,49 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,77 - 7,90 (m, 2 H), 8,28 (d, J = 1,1 Hz, 1 H)
14	(360 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 3,99 - 4,11 (m, 1 H), 4,62 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 4,75 (dd, J = 14,3, 2,9 Hz, 1 H), 5,57 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,55 (s, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H)
15	(600 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 1,28 - 1,34 (m, 6 H), 1,74 - 1,83 (m, 3 H), 1,84 - 1,95 (m, 4 H), 2,28 (d, J = 9,2 Hz, 4 H), 2,72 (dd, J = 5,7, 2,6 Hz, 1 H), 2,77 - 2,91 (m, 2 H), 3,16 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,24 - 3,32 (m, 1 H), 3,67 (dd, J = 14,2, 4,2 Hz, 1 H), 3,96 (dd, J = 14,1, 4,0 Hz, 1 H), 4,20 - 4,36 (m, 3 H), 4,25 - 4,29 (m, 1 H), 4,78 (dd, J = 14,2, 2,1 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J = 14,1, 1,9 Hz, 1 H), 6,61 - 6,72 (m, 1 H), 7,11 - 7,29 (m, 7 H), 7,12 - 7,28 (m, 1 H), 7,12 - 7,19 (m, 1 H), 7,45 (dd, J = 17,2, 7,7 Hz, 1 H), 8,13 - 8,29 (m, 1 H) - mezcla de diaestereoisómeros 45/55
17	(360 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 2,25 - 2,32 (m, 3 H), 3,01 (d, J = 13,9 Hz, 1 H), 3,86 (dd, J = 14,3, 4,0 Hz, 1 H), 4,42 (dt, J = 4,4, 2,2 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 14,3 Hz, 1 H), 4,88 (dd, J = 14,3, 2,2 Hz, 1 H), 5,17 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 7,16 (t, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 1,5 Hz, 1 H)

ES 2 612 215 T3

N.º comp.	Resultado de RMN de ¹ H
18	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 2,27 (d, J = 1,1 Hz, 3 H), 3,28 (dd, J = 13,9, 4,0 Hz, 1 H), 3,35 (d, J = 114,6 Hz, 1 H), 4,29 (cdd, J = 6,7, 6,7, 6,7, 4,4, 2,2 Hz, 1 H), 4,63 (d, J = 14,3 Hz, 1 H), 4,68 (dd, J = 13,9, 2,2 Hz, 1 H), 5,15 (d, J = 3,3 Hz, 2 H), 7,08 (t, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 1,1 Hz, 1 H)
19	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 9 H), 2,29 (s, 3 H), 2,97 (quin, J = 7,0 Hz, 1 H), 3,71 (dd, J = 14,3, 4,0 Hz, 1 H), 3,92 - 4,02 (m, 1 H), 4,30 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 4,77 - 4,86 (m, 2 H), 4,90 - 5,02 (m, 1 H), 5,20 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 1,1 Hz, 1 H)
20	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,13 - 2,19 (m, 3 H), 3,93 (dd, J = 14,1, 4,0 Hz, 1 H), 4,09 - 4,17 (m, 1 H), 4,61 (dd, J = 14,1, 2,8 Hz, 1 H), 4,97 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 5,44 (d, J = 115,7 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,77 - 7,83 (m, 2 H), 8,22 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 1,6 Hz, 1 H)
21	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,15 (d, J = 0,8 Hz, 3 H), 3,93 (dd, J = 14,1, 4,0 Hz, 1 H), 4,10 - 4,17 (m, 1 H), 4,61 (dd, J = 13,9, 3,0 Hz, 1 H), 4,99 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 5,47 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,55 (dd, J = 8,1, 7,7 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J = 7,3, 0,8 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 8,33 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1 H)
22	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 3,92 (dd, J = 13,9, 4,0 Hz, 1 H), 4,07 - 4,18 (m, 1 H), 4,63 (dd, J = 13,9, 2,9 Hz, 1 H), 5,00 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 5,47 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,56 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,21 - 8,30 (m, 3H)
24	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,09 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 3,74 (dd, J = 14,1, 4,2 Hz, 1 H), 3,95 - 4,09 (m, 4 H), 4,57 (dd, J = 113,9, 2,6 Hz, 1 H), 4,74 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 5,25 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 2 H), 7,70 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,86 - 7,91 (m, 1 H), 8,26 (s, 1 H)
25	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,25 - 2,32 (m, 6 H), 3,76 (dd, J = 14,1, 4,2 Hz, 1 H), 3,97 - 4,05 (m, 1 H), 4,25 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 4,53 - 4,65 (m, 2 H), 4,74 (dd, J = 13,9, 2,6 Hz, 1 H), 5,13 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 1,5 Hz, 1 H)
26	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,89 (dd, J = 14,1, 4,2 Hz, 1 H), 4,03 - 4,10 (m, 1 H), 4,52 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 4,78 (dd, J = 14,3, 2,9 Hz, 1 H), 5,27 - 5,35 (m, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,53 - 7,59 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 1,5 Hz, 1 H)
28	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,29 (d, J = 0,7 Hz, 3 H), 3,78 (dd, J = 14,1, 4,2 Hz, 1 H), 3,84 - 3,92 (m, 1 H), 4,27 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 4,78 (dd, J = 14,3, 2,6 Hz, 1 H), 5,17 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,43 (s, 2 H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 1,5 Hz, 1 H)
29	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,55 (c, J = 10,5 Hz, 2 H), 3,72 (dd, J = 14,1, 4,2 Hz, 1 H), 3,83 - 3,91 (m, 1 H), 4,23 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 4,78 (dd, J = 14,1, 2,4 Hz, 1 H), 5,16 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,18 - 7,21 (m, 1 H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 1,5 Hz, 1 H)
30	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,33 (td, J = 7,4, 4,3 Hz, 1 H), 0,52 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 0,92 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,39 (s a, 2 H), 2,01 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,87 (s a, 2 H), 3,18 (dd, J = 8,9, 4,2 Hz, 2 H), 3,69 - 3,79 (m, 2 H), 4,15 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 4,34 - 4,53 (m, 1 H), 4,83 (d, J = 14,8 Hz, 1 H), 6,58 - 6,83 (m, 2 H), 6,90 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,72 (t, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 9,33 - 9,49 (m, 1 H)
32	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 3,91 (dd, J = 14,1, 4,2 Hz, 1 H), 3,97 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,46 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 4,60 (dd, J = 13,7, 1,6 Hz, 1 H), 5,01 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 6,93 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1 H), 6,97 - 7,04 (m, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 7,10 - 7,19 (m, 2 H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,34 - 7,44 (m, 3 H), 7,86 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 9,50 (s, 1 H)
33	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,65 - 0,73 (m, 2 H), 0,78 - 0,88 (m, 2 H), 1,14 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 3,91 - 4,09 (m, 3 H), 4,53 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 4,57 - 4,67 (m, 1 H), 5,08 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 3 H), 7,87 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H)
34	(600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,77 (cd, J = 12,5, 5,6 Hz, 1 H), 2,21 - 2,27 (m, 1 H), 2,29 (d, J = 1,1 Hz, 3 H), 2,42 - 2,51 (m, 1 H), 2,62 (dd, J = 14,7, 12,6 Hz, 1 H), 2,73 - 2,81 (m, 1 H), 2,87 (dd, J = 16,1, 5,3 Hz, 1 H), 2,88 - 2,93 (m, 1 H), 3,78 (dd, J = 14,1, 4,1 Hz, 1 H), 3,92 - 3,98 (m, 1 H), 4,26 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 4,76 (dt, J = 14,1, 2,3 Hz, 1 H), 5,34 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 1,4 Hz, 1 H)
36	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,73 - 1,84 (m, 1 H), 2,22 - 2,31 (m, 4 H), 2,38 - 2,53 (m, 2 H), 2,78 - 2,91 (m, 2 H), 2,93 - 3,02 (m, 1 H), 3,70 (dd, J = 14,3, 4,0 Hz, 1 H), 3,78 - 3,86 (m, 1 H), 4,10 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 4,80 (dd, J = 14,3, 2,2 Hz, 1 H), 5,22 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,15 (t, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 1,5 Hz, 1 H)
37	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,20 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,72 - 1,85 (m, 1 H), 2,20 - 2,33 (m, 4 H),

ES 2 612 215 T3

N.º comp.	Resultado de RMN de ¹ H
	2,39 - 2,60 (m, 2 H), 2,76 - 2,90 (m, 2 H), 2,90 - 3,02 (m, 1 H), 3,75 (dd, J = 14,1, 4,2 Hz, 1 H), 3,83 - 3,94 (m, 1 H), 4,21 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 4,77 - 4,87 (m, 1 H), 5,08 (d, J = 115,4 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 1,5 Hz, 1 H)
41	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,91 - 3,10 (m, 2 H), 3,13 - 3,25 (m, 1 H), 3,50 - 3,62 (m, 4 H), 4,22 - 4,33 (m, 1 H), 4,64 - 4,71 (m, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H)
42	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,26 (d, J = 5,9 Hz, 6 H), 2,15 (s, 3 H), 3,06 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 3,74 - 3,85 (m, 1 H), 3,85 - 4,00 (m, 1 H), 4,24 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 4,48 - 4,70 (m, 4 H), 4,84 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,23 - 8,33 (m, 1 H)
44	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 3,17 (dd, J = 16,6, 6,7 Hz, 1 H), 3,51 (dd, J = 16,5, 9,2 Hz, 1 H), 3,71 - 3,93 (m, 4 H), 4,07 (ddd, J = 14,2, 7,7, 4,4 Hz, 1 H), 4,20 - 4,36 (m, 1 H), 5,13 - 5,28 (m, 1 H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 1,0 Hz, 1 H)
46	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,70 - 1,79 (m, 1 H), 2,15 - 2,26 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,43 (d, J = 17,9 Hz, 2 H), 2,72 - 2,91 (m, 2 H), 3,07 (dd, J = 16,3, 5,3 Hz, 1 H), 3,64 (dd, J = 14,3, 4,4 Hz, 1 H), 3,82 (ddd, J = 6,9, 4,5, 2,2 Hz, 1 H), 4,06 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 4,76 - 4,86 (m, 1 H), 5,27 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H)
47	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,72 - 1,81 (m, 1 H), 2,15 - 2,26 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,42 - 2,60 (m, 2 H), 2,69 - 2,91 (m, 2 H), 3,00 - 3,13 (m, 1 H), 3,68 (dd, J = 14,3, 4,4 Hz, 1 H), 3,79 - 3,92 (m, 1 H), 4,23 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 4,82 (dd, J = 14,3, 2,2 Hz, 1 H), 5,09 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 1 H), 8,24 (s, 1 H)
48	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,64 - 0,72 (m, 2 H), 0,76 - 0,87 (m, 2 H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,62 (dd, J = 13,9, 3,8 Hz, 1 H), 3,93 - 4,05 (m, 2 H), 4,60 (d, J = 14,0 Hz, 1 H), 5,69 (c, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 3 H), 7,82 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 9,41 (s, 1 H)
49	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 5 H), 0,80 - 0,97 (m, 2 H), 1,76 (d, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,96 (dd, J = 14,0, 3,6 Hz, 1 H), 4,02-4,14 (m, 1 H), 4,25 - 4,43 (m, 1 H), 4,68 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 5,67 - 5,86 (m, 1 H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,35 - 7,49 (m, 3 H), 7,88 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 9,45 (s, 1 H)
51	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,12 (s a, 2 H), 1,20 (s a, 2 H), 1,61 (s a, 2 H), 2,35 (s a, 2 H), 3,68 (d, J = 15,7 Hz, 2 H), 3,95 (s a, 1 H), 4,64 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 5,67 (s a, 1 H), 6,93 (s a, 1 H), 7,10 (s a, 1 H), 7,27 (s a, 1 H), 7,88 (s a, 1 H), 8,11 (s a, 1 H), 9,52 (s a, 1 H), 10,28 (s a, 1 H)
52	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,64 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,61 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,89 (dd, J = 13,9, 3,8 Hz, 1 H), 4,10 - 4,22 (m, 1 H), 4,61 (d, J = 12,5 Hz, 1 H), 5,68 (c, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 9,52 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 10,32 (s, 1 H)
56	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,15 (d, J = 1,1 Hz, 3 H) 3,69 (t, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,21 (t, J = 5,5 Hz, 2 H) 4,81 (s a, 2 H) 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,41 (t, J = 1,1 Hz, 1 H) 7,50 (dd, J = 10,7, 1,9 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 1,9 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 1,4 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H)
57	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0,62 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) 1,72 (d, J = 6,9 Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,67 (dd, J = 14,1, 3,8 Hz, 1 H) 3,94 - 4,03 (m, 1 H) 4,87 (dd, J = 14,1, 1,7 Hz, 1 H) 6,22 (dd, J = 13,9, 6,6 Hz, 1 H) 7,13 (s a, 1 H) 7,29 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H) 7,37 - 7,41 (m, 1 H) 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 7,71 (s a, 1 H) 8,24 (d, J = 1,1 Hz, 1 H)
61	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,66 (d, J = 7,0 Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,26 (ddd, J = 13,4, 6,3, 4,0 Hz, 1 H) 3,47 - 3,60 (m, 1 H) 3,83 - 3,96 (m, 1 H) 4,41 (ddd, J = 14,3, 6,4, 3,8 Hz, 1 H) 6,23 (c, J = 6,9 Hz, 1 H) 7,13 (s a, 1 H) 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 1,3 Hz, 1 H) 8,21 (s a, 1 H)
62	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) 2,15 (d, J = 0,7 Hz, 3 H) 3,79 (dd, J = 14,1, 4,2 Hz, 1 H) 4,00 - 4,08 (m, 1 H) 4,53 (d, J = 15,4 Hz, 1 H) 4,60 (dd, J = 14,2, 2,2 Hz, 1 H) 5,09 (dd, J = 14,6, 0,73 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,43 (t, J = 1,1 Hz, 1 H) 7,50 (dd, J = 10,7, 1,9 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 8,27 (d, J = 1,4 Hz, 1 H) 8,31 (s a, 1 H)
65	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,51 (d, J = 6,5 Hz, 3 H) 1,70 (d, J = 6,9 Hz, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 3,84 (dd, J = 13,8, 3,37 Hz, 1 H) 4,19 (s a, 1 H) 4,65 (d, J = 13,5 Hz, 1 H) 5,97 (c, J = 6,6 Hz, 1 H) 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,68 (d, J = 7,4 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 9,4 Hz, 1 H) 8,27 (s a, 1 H) 8,29 (s, 1 H)
69	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,71 (d, J = 7,0 Hz, 3 H) 2,28 (d, J = 0,9 Hz, 3 H) 3,24 (ddd, J = 13,4, 6,9, 3,9 Hz, 1 H) 3,55 (ddd, J = 13,2, 8,7, 3,9 Hz, 1 H) 3,96 (ddd, J = 14,3, 8,5, 3,9 Hz, 1 H) 4,35 (ddd, J = 10,7, 7,0, 3,5 Hz, 1 H) 6,31 (cd, J = 7,0, 1,2 Hz, 1 H) 7,12 (s a, 1 H) 7,41 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 1,3 Hz, 2 H) 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 8,21 (d, J = 1,2 Hz, 1 H)
73	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 3 H) 2,28 (d, J = 0,9 Hz, 3 H) 3,65 (dd, J = 14,15, 4,15 Hz, 1 H) 3,84 - 3,95 (m, 1 H) 4,40 (d, J = 15,16 Hz, 1 H) 4,76 (dd, J = 14,15, 2,45 Hz, 1 H) 5,38 (dd, J

N.º comp.	Resultado de RMN de ¹ H
	= 15,16, 1,11 Hz, 1 H) 7,13 (t, J = 1,10 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 7,69 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 7,69 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 1,28 Hz, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,23 (d, J = 1,36 Hz, 1 H)
78	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0,58 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) 1,74 (d, J = 7,3 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,68 (dd, J = 13,9, 3,3 Hz, 1 H) 3,95 - 4,03 (m, 1 H) 4,86 (dd, J = 13,9, 1,5 Hz, 1 H) 6,30 (dd, J = 13,5, 6,2 Hz, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H)
89	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0,62 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) 1,75 (d, J = 6,9 Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,69 (dd, J = 13,9, 3,7 Hz, 1 H) 3,94 - 4,07 (m, 1 H) 4,87 (dd, J = 13,9, 1,5 Hz, 1 H) 6,26 (dd, J = 13,5, 7,3 Hz, 1 H) 7,13 (s a, 1 H) 7,35 (d, J = 9,9 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 1,1 Hz, 1 H) 7,91 (d, J = 6,6 Hz, 1 H) 8,20 - 8,28 (m, 1 H)
94	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,28 (s a, 3 H) 3,61 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 4,29 (t, J = 5,5 Hz, 2 H) 4,84 (s a, 2 H) 7,12 (s, 1 H) 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
95	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3 H) 1,74 (d, J = 7,1 Hz, 3 H) 2,30 (d, J = 0,7 Hz, 3 H) 3,18 (dd, J = 14,1, 3,8 Hz, 1 H) 3,63 - 3,89 (m, 1 H) 4,67 (dd, J = 14,0, 1,9 Hz, 1 H) 6,20 (cd, J = 6,8, 1,2 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J = 10,1, 1,9 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,21 (d, J = 1,9 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 1,3 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H)
96	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0,64 (d, J = 6,7 Hz, 3 H) 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3 H) 2,30 (d, J = 1,0 Hz, 3 H) 3,68 (dd, J = 14,0, 3,8 Hz, 1 H) 3,95 - 4,04 (m, 1 H) 4,87 (dd, J = 14,0, 1,9 Hz, 1 H) 6,21 (c, J = 6,8 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J = 10,1, 1,9 Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 1,2 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H)
97	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 3,80 (dd, J = 14,1, 4,2 Hz, 1 H) 3,93 - 4,08 (m, 1 H) 4,51 (d, J = 15,3 Hz, 1 H) 4,60 (dd, J = 14,1, 2,2 Hz, 1 H) 5,08 (d, J = 15,3 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,43 (s a, 1 H) 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,27 (d, J = 1,1 Hz, 1 H)

SFC-MS

5 Para SFC-MS, se usó un sistema SFC analítico de Berger Instruments (Newark, DE, EE. UU.) que comprendía un módulo de control de bomba doble (FCM-1200) para el suministro de CO₂ y modificador, un módulo de control término para el calentamiento de la columna (TCM2100) con control de la temperatura en el intervalo de 1-150°C y válvulas de selección de columna (Valco, VICI, Houston, TX, EE. UU.) para 6 columnas diferentes. El detecto de serie de fotodiodos (Agilent 1100, Waldbronn, Alemania) está equipado con una celda de flujo de alta presión (hasta 40 MPa (400 bar)) y configurado con un tomamuestras automático CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, EE. UU.). Un espectrómetro de masas ZQ (Waters, Milford, MA, EE. UU.) con una interfaz de Z-electronebulización ortogonal se acopla con el sistema SFC. El control del instrumento, la recogida de datos y el procesamiento se realizaron con una plataforma integrada que consistía en el software SFC ProNT0 y el software Masslynx.

15 N.º comp. 6-7: se realizó SFC-MS en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: 2-propanol que contenía 2-propilamina al 0,2%). Se mantuvo 45% de B durante 15 min. La temperatura de la columna se estableció a 30°C. En estas condiciones, el n.º comp. 6 tuvo un tiempo de retención (R_t) más corto en la columna que el n.º comp. 7. La medición se comparó frente a la mezcla de compuestos 6 y 7.

20 N.º comp. 36-37: se realizó SFC-MS en una columna AD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: etanol que contenía 2-propilamina al 0,2%). Se mantuvo 35% de B durante 15 min. La temperatura de la columna se estableció a 30°C. En estas condiciones, el n.º comp. 36 tuvo un tiempo de retención (R_t) más corto en la columna que el n.º comp. 37. La medición se comparó frente a la mezcla de compuestos 36 y 37.

25 N.º comp. 46-47: se realizó SFC-MS en una columna OJ-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: metanol que contenía 2-propilamina al 0,2%). Se mantuvo 10% de B durante 15 min. La temperatura de la columna se estableció a 30°C. En estas condiciones, el n.º comp. 46 tuvo un tiempo de retención (R_t) más corto en la columna que el n.º comp. 47. La medición se comparó frente a la mezcla de compuestos 46 y 47.

Farmacología

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

La exploración se realizó usando células de neuroblastoma humano SKNBE2 que portaban el tipo silvestre hAPP 695, cultivadas en medio de Eagle modificado por Dulbecco/mezcla nutriente F-12 (DMEM/NUT-mix F-12) (HAM)

proporcionado por Invitrogen (n.º cat. 10371-029) que contenía suero al 5%/Fe suplementado con aminoácidos no esenciales al 1%, 1-glutamina 2 mM, Hepes 15 mM, penicilina 50 U/ ml (unidades/ml) y estreptomicina 50 µg/ml. Las células se cultivaron hasta casi confluencia.

5 La exploración se realizó usando una modificación del ensayo descrito en Citron et al. (1997) Nature Medicine 3: 67. En resumen, las células se sembraron en una placa de 384 pocillos a 10⁴ células/pocillo en Ultraculture (Lonza, BE12-725F) suplementado con glutamina al 1% (Invitrogen, 25030-024), aminoácidos no esenciales (NEAA) al 1%, penicilina 50 U/ml en estreptomicina 50 µg/ml en presencia de compuesto de ensayo a diferentes concentraciones de ensayo. La mezcla de célula/compuesto se incubó durante una noche a 37°C, CO₂ al 5%. El siguiente día los
10 medios se ensayaron por dos inmunoensayos de tipo sándwich, para Aβ42 y Aβtotal.

Las concentraciones de Aβtotal y Aβ42 se cuantificaron en el sobrenadante celular usando la tecnología AphaLisa (Perkin Elmer). AphaLisa es un ensayo de tipo sándwich que usa anticuerpo biotinilado unido a perlas donantes recubiertas con estreptavidina y anticuerpo conjugado con perlasceptoras. En presencia de antígeno, las perlas
15 quedan en cercana proximidad. La excitación de las perlas donantes provoca la liberación de moléculas de oxígeno singlete que desencadenan una cascada de transferencia de energía en las perlas receptoras, provocando emisión de luz. Para cuantificar la cantidad de Aβ42 en el sobrenadante celular, se acopló anticuerpo monoclonal específico para el extremo C-terminal de Aβ42 (JRF/cAβ42/26) a las perlas receptoras y se usó anticuerpo biotinilado específico para el extremo N-terminal of Aβ (JRF/AβN/25) para que reaccionara con las perlas donantes. Para
20 cuantificar la cantidad de Aβtotal en el sobrenadante celular, se acopló anticuerpo monoclonal específico para el extremo N-terminal de Aβ (JRF/AβN/25) a las perlas receptoras y se usó anticuerpo biotinilado específico para la región central de Aβ (4G8 biotinilado) para que reaccionara con las perlas donantes.

Para obtener los valores presentados en la tabla 3, los datos se calculan como el porcentaje de la cantidad máxima de amiloide Beta 42 medida en ausencia del compuesto de ensayo. Las curvas sigmoideas de respuesta a dosis se analizaron usando análisis de regresión no lineal con el porcentaje del control representado frente a la concentración
25 log del compuesto. Se usó una ecuación de 4 parámetros para determinar la IC₅₀.

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

N.º comp.	IC50 Aβ42 (µM)	IC50 Aβtotal (µM)	N.º comp.	IC50 Aβ42 (µM)	IC50 Aβtotal (µM)	N.º comp.	IC50 Aβ42 (µM)	IC50 Aβtotal (µM)
1	0,06	>10	21	n.d.	n.d.	45	n.d.	n.d.
3	>10	>10	22	0,76	>10	46	0,16	>10
4	>10	>10	23	0,36	>10	47	0,10	>10
5	0,60	>15	24	0,13	>10	48	0,08	>10
6	3,31	>10	25	7,24	>10	49	0,07	>10
7	1,66	>10	26	0,12	>10	50	0,22	>10
8	5,50	>10	27	0,22	>10	51	6,02	>10
9	0,23	>15	28	0,33	>10	52	0,21	>10
38	2,46	>10	29	0,69	>10	40	0,03	>10
39	0,63	>10	30	0,07	>10	53	0,02	>10
10	0,53	>10	31	0,34	>10	54	0,09	>10
11	0,53	>10	32	0,35	>10	55	0,03	>10
12	0,59	>10	33	0,06	>10	56	0,06	>10
13	0,14	>10	34	0,14	>15	57	0,01	5,01
14	0,17	>10	35	0,03	>10	58	0,42	>10
15	0,43	>10	36	0,06	>10	59	0,10	>10
16	1,55	>10	37	0,03	>10	60	1,32	>10
17	0,31	>10	41	0,38	>10	61	0,05	10
18	1,12	>10	42	0,65	>10	62	0,02	>10
19	1,41	>10	43	2,14	>10	63	0,02	6,46
20	0,10	>10	44	0,68	>10	64	0,04	>10
65	0,02	3,47	79	0,009	1,95	93	0,04	>10
66	0,37	>10	80	0,27	8,13	94	n.d.	n.d.
67	3,02	>10	81	0,5	>10	95	0,24	>10
68	0,1	>10	82	0,02	7,76	96	0,02	>10
69	0,03	>10	83	0,01	4,37	97	0,007	6,76
70	0,93	>10	84	0,01	3,89	98	>10	>10
71	0,25	>10	85	0,01	7,24	99	0,59	>10
72	0,05	>10	86	0,007	2,19	100	0,34	>10
73	0,01	6,31	87	0,25	8,91	101	0,1	>10
74	0,03	>10	88	0,04	>10	102	0,12	>10
75	0,03	>10	89	0,006	2,09	103	0,12	>10

N.º	IC50	IC50
76	0,01	>10
77	0,18	>10
78	0,03	>10

N.º	IC50	IC50
90	0,12	>10
91	0,02	4,68
92	0,22	>10

N.º	IC50	IC50
104	0,19	>10

B) Demostración de eficacia *in vivo*

B-1) A β 42

5 Los agentes que disminuyen los niveles de A β 42 de la invención pueden usarse para tratar la AD en mamíferos tales como seres humanos o, como alternativa, que muestran eficacia en modelos animales tales como, aunque sin limitación, ratón, rata o cobaya. El mamífero puede no estar diagnosticado con AD, o puede no tener una predisposición genética a AD, pero puede ser transgénico de modo que produzca en exceso y finalmente deposite A β de un modo similar a lo observado en seres humanos afectados con AD.

10 Los agentes que disminuyen los niveles de A β 42 pueden administrarse de cualquier forma convencional usando cualquier método convencional. Por ejemplo, aunque sin limitación, los agentes que disminuyen los niveles de A β 42 pueden estar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se toman por vía oral o por inyección. Los agentes que disminuyen los niveles de A β 42 pueden administrarse a cualquier dosis que sea suficiente para reducir significativamente los niveles de A β 42 en la sangre, plasma sanguíneo, suero, fluido cefalorraquídeo (CSF) o el cerebro.

15 Para determinar si la administración aguda de un agente que disminuye los niveles de A β 42 reduciría los niveles de A β 42 *in vivo*, se usaron roedores no transgénicos, por ejemplo, ratones o ratas. Se examinaron los animales tratados con el agente que disminuye los niveles de A β 42 y se compararon con los no tratados o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles cerebrales de A β 42, A β 40, A β 38 y A β 37 soluble por tecnología de detección de quimioluminiscencia de Meso Scale Discovery (MSD). Los periodos de tratamiento variaron de horas (h) a días y se ajustaron basándose en los resultados de la disminución de A β 42 una vez pudo establecerse el curso de tiempo de la aparición del efecto.

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

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

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

35 Para cuantificar la cantidad de A β 42, A β 40, A β 38, y A β 37 en la fracción soluble de los homogenados de cerebro, se realizó detección específica simultánea de A β 42, A β 40, A β 38, y A β 37 usando tecnología de detección combinada de electroquimioluminiscencia de MSD. En este ensayo, se recubrieron anticuerpos monoclonales purificados específicos para Abeta37 (JRD/A β 37/3), Abeta38 (J&JPRD/A β 38/5), Abeta40 (JRF/cA β 40/28) y Abeta42 (JRF/cA β 42/26) sobre placas de combinación 4 de MSD. En resumen, se prepararon los patrones (una dilución de A β 42, A β 40, A β 38 y A β 37 sintéticos) en tubos Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, con concentraciones finales que variaban de 10000 a 0,3 pg/ml. Las muestras y los patrones se coincubaron con anticuerpo JRF/rA β /2 marcado con Sulfo-tag contra el extremo N-terminal de A β como anticuerpo detector. Después se añadieron 50 μ l de mezclas de conjugado/muestra o conjugado/patrones a la placa recubierta con anticuerpo. Se permitió que la placa se incubara durante una noche a 4°C para permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Después de esta incubación y posteriores etapas de lavado, se acabó el ensayo añadiendo tampón de lectura de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD).

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

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

B-2) A β 38

- 10 Los agentes que aumentan los niveles de A β 38 de la invención pueden usarse para tratar la AD en mamíferos tales como seres humanos o, como alternativa, que muestran eficacia en modelos animales tales como, aunque sin limitación, ratón, rata o cobaya. El mamífero puede no estar diagnosticado con AD, o puede no tener una predisposición genética a AD, pero puede ser transgénico de modo que produzca en exceso y finalmente deposite A β de un modo similar a lo observado en seres humanos afectados con AD.

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

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

- 30 Se muestra un protocolo típico para medir el aumento de A β 38 *in vivo*, pero es solamente una de muchas variaciones que podrían usarse para optimizar los niveles de A β detectable. Por ejemplo, los agentes que aumentan los niveles de A β 38 se formularon en un 20% de Captisol® (un sulfobutil éter de β -ciclodextrina) en agua o un 20% de hidroxipropil β ciclodextrina. Los agentes que aumentan los niveles de A β 38 se administraron como una única dosis oral o por cualquier vía aceptable de administración a animales en ayunas durante una noche. Después de 4 h, se sacrificaron los animales y se analizaron los niveles de A β 28.

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

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

- 50 Para cuantificar la cantidad de A β 42, A β 40, A β 38, y A β 37 en la fracción soluble de los homogenados de cerebro, se realizó detección específica simultánea de A β 42, A β 40, A β 38, y A β 37 usando tecnología de detección combinada de electroquimioluminiscencia de MSD. En este ensayo, se recubrieron anticuerpos monoclonales purificados específicos para Abeta37 (JRD/A β 37/3), Abeta38 (J&JPRD/A β 38/5), Abeta40 (JRF/cA β 40/28) y Abeta42 (JRF/cA β 42/26) sobre placas de combinación 4 de MSD. En resumen, se prepararon los patrones (una dilución de A β 42, A β 40, A β 38 y A β 37 sintéticos) en tubos Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, con concentraciones finales que variaban de 10000 a 0,3 pg/ml. Las muestras y los patrones se coincubaron con anticuerpo JRF/rA β /2 marcado con Sulfo-tag contra el extremo N-terminal de A β como anticuerpo detector. Después se añadieron 50 μ l de mezclas de conjugado/muestra o conjugado/patrones a la placa recubierta con anticuerpo. Se permitió que la placa se incubara durante una noche a 4°C para permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Después de esta incubación y posteriores etapas de lavado, se acabó el ensayo añadiendo tampón de lectura de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD).

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

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

B-3) Resultados

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

N.º comp.	A β 40 (% frente a Ctrl)_media	A β 42 (% frente a Ctrl)_media	A β 38 (% frente a Ctrl)_media
13	101	77	117
30	126	118	121
33	79	57	132
34	128	104	102
35	108	112	116
48	91	60	161
49	101	85	123
53	121	120	124
55	113	93	142
57	105*	100	134
61	90	86	192
62	87	82	113
63	62*	58	135
64	132*	108	155
65	52	58	165
72	88*	64	130
73	114*	97	110
74	100#	83	144
79	62*	54	175
83	41*	40	166
84	21*	25	237
85	69*	51	194
89	67#	58	132

* 30 mpk sc; # 10 mpk po

Ejemplos de composición

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

20 Los ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son los siguientes:

1. Comprimidos

Ingrediente activo 5 a 50 mg
 Fosfato dicálcico 20 mg
 Lactosa 30 mg
 Talco 10 mg
 Estearato de magnesio 5 mg
 Almidón de patata hasta 200 mg

2. Suspensión

25 Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de modo que cada mililitro contenida de 1 a 5 mg de ingrediente activo, 50 mg de carboximetil celulosa sódica, 1 mg de benzoato sódico, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3. Inyectable

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

4. Pomada

Ingrediente activo 5 a 1000 mg
 Alcohol estearílico 3 g
 Lanolina 5 g

ES 2 612 215 T3

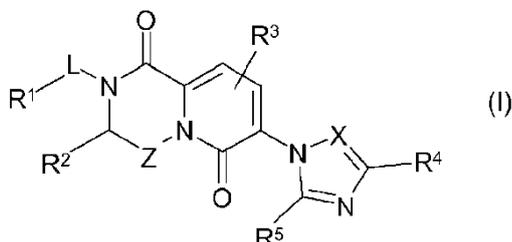
Vaselina blanca	15 g
Agua	hasta 100 g

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

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

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

R¹ es Ar¹ o Ar²;

R² es hidrógeno, fenilo, cicloalquiloC₃₋₇, 3,4,5,6-tetrahidropiraniilo, 3,4,5,6-tetrahidrotiopiraniilo, piperidinilo, o alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquiloxiC₁₋₄ y NR⁷R⁸;

Z es metileno o 1,2-etanodiilo, en el que metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquiloC₁₋₄;

L es un enlace covalente, 1,2-ciclopropanodiilo, -C(=O)-alcanodiilC₁₋₆-, alcanodiiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 3,4,5,6-tetrahidropiraniilo, fenilo y alquiloxiC₁₋₄-alquiloC₁₋₄, o alcanodiiloC₁₋₆ en el que dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiiloC₂₋₆;

Ar¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, pirrolilo, furanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tienilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobzofuranilo, 1,3-dihidro-isobenzofuranilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo,

pirazolo-[1,5-a]piridinilo, 3,4-dihidro-1-benzopiraniilo, 1,2-bencisotiazolilo, indazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 2,3-dihidro-benzo[b]tienilo, 1,3-dihidro-benzo[c]tienilo, 2-benzofuranilo, 3,4-dihidro-2-benzotiopiraniilo, 3,4-dihidro-2-benzopiraniilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo; en el que dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, Ar³, R⁰,

alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxiC₁₋₄ y cicloalquiloC₃₋₇, y alquiloxiC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquiloC₃₋₇;

Ar² es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR⁹ y 3-azabicyclo[3.1.0]hexaniilo; y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxiC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R³ es hidrógeno, ciano, halo, alquiloxiC₁₋₄ o alquiloC₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, halo o alquiloC₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

X es CR⁶ o N;

R⁶ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁸ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁹ es hidrógeno, cicloalquiloC₃₋₇ o fenilo;

R⁰ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, cicloalquiloC₃₋₇, pirazolilo y pirrolidinilo; en el que dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es Ar¹ o Ar²;

R² es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

Z es metileno o 1,2-etanodiilo, en el que metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquiloC₁₋₄;

L es un enlace covalente, 1,2-ciclopropanodiilo, -C(=O)-alcanodiilC₁₋₆-, alcanodiiloC₁₋₆ o alcanodiiloC₁₋₆ en el que dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiiloC₂₋₆;

Ar¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, pirrolilo, furanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tienilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobzofuranilo, 1,3-dihidro-isobenzofuranilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo,

pirazolo-[1,5-a]piridinilo, 3,4-dihidro-1-benzopiraniilo, 1,2-bencisotiazolilo, indazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 2,3-dihidro-benzo[b]tienilo, 1,3-dihidro-benzo[c]tienilo, 2-benzofuranilo, 3,4-dihidro-2-benzotiopiraniilo, 3,4-dihidro-2-benzopiraniilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo; en el que dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, Ar³, R⁰,

alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxiC₁₋₄ y cicloalquiloC₃₋₇, y alquiloxiC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquiloC₃₋₇;

Ar² es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR⁹ y 3-azabicyclo[3.1.0]hexaniilo; y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxiC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

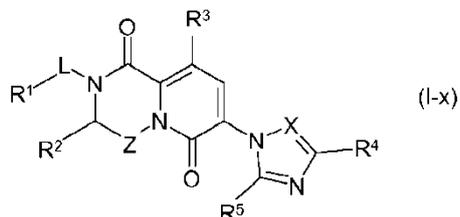
Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

- pirazolo-[1,5-a]piridinilo, 3,4-dihidro-1-benzopirano, 1,2-bencisotiazolilo, indazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 2,3-dihidro-benzo[*b*]tienilo, 1,3-dihidro-benzo[*c*]tienilo, 2-benzofurano, 3,4-dihidro-2-benzotiopirano, 3,4-dihidro-2-benzopirano y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo; en el que dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, R⁰, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄ y cicloalquiloC₃₋₇, y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquiloC₃₋₇;
- Ar² es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR⁹ y 3-azabicyclo[3.1.0]hexano; y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;
- R³ es hidrógeno;
 R⁴ es alquiloC₁₋₄;
 R⁵ es hidrógeno;
 X es CR⁶;
 R⁶ es hidrógeno;
 R⁹ es hidrógeno, cicloalquiloC₃₋₇ o fenilo;
 R⁰ es piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo o alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que
 R¹ es Ar¹ o Ar²;
 R² es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;
 Z es metileno;
- L es un enlace covalente, -C(=O)-alcanodiilC₁₋₆, alcanodiiloC₁₋₆, o alcanodiiloC₁₋₆ en el que dos átomos geminales de hidrógeno están remplazados por alcanodiiloC₂₋₆;
- Ar¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en tienilo, tiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[*b*]tienilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,3-dihidro-isobenzofurano, 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridinilo, pirazolo-[1,5-*a*]piridinilo, 3,4-dihidro-1-benzopirano, 1,2-bencisotiazolilo, indazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo; en el que dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, Ar³, oxo, R⁰, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloC₁₋₄;
- Ar² es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OR⁹ y 3-azabicyclo[3.1.0]hexano; y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;
- Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes CF₃;
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es alquiloC₁₋₄;
 R⁵ es hidrógeno;
 X es CR⁶;
 R⁶ es hidrógeno;
 R⁹ es hidrógeno, cicloalquiloC₃₋₇ o fenilo;
- R⁰ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo.
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que
 R¹ es Ar¹, en el que Ar¹ es un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[*b*]tienilo, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,3-dihidro-isobenzofurano, 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridinilo, pirazolo-[1,5-*a*]piridinilo, 3,4-dihidro-1-benzopirano, indazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo.
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ es Ar².
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R² es alquiloC₁₋₄.
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Z es metileno.
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R² es alquiloC₁₋₄ y L es alcanodiiloC₁₋₆.
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que X es CR⁶.
10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el átomo de carbono

sustituido con R² tiene la configuración R.

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la posición de R³ está fija como se muestra en la fórmula (I-x)

5



(I-x)

12. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

10

13. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como medicamento.

14. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada de enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, alteración cognitiva leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, demencia pugilística, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide.

15

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la enfermedad es enfermedad de Alzheimer.

20

16. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada de trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer, trastorno neurocognitivo debido a lesión cerebral traumática, trastorno neurocognitivo debido a enfermedad con cuerpos de Lewy, trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Parkinson o trastorno neurocognitivo vascular.

25