

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 663**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/16</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/18</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/5355</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/20</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/22</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/24</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/00</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/36</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/06</b>	(2006.01)	<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/08</b>	(2006.01)	<b>A61P 37/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/14</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2013 PCT/JP2013/066322**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013 WO2013187467**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2013 E 13804876 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2862860**

54 Título: **Compuestos de 1,3-oxazolidina o 1,3-oxazinano como antagonistas del receptor de orexina**

30 Prioridad:

**15.06.2012 JP 2012135277**

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

**25.05.2017**

73 Titular/es:

**TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
24-1, Takada 3-chome Toshima-ku  
Tokyo 170-8633, JP**

72 Inventor/es:

**FUTAMURA AYA;  
ARAKI YUKO;  
ABE MASAHITO;  
OHTA HIROSHI;  
SUZUKI RYO y  
NOZAWA DAI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 613 663 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

Compuestos de 1,3-oxazolidina o 1,3-oxazinano como antagonistas del receptor de orexina

5 **Campo Técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene una actividad antagonista del receptor de orexina (OX) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un fármaco terapéutico o preventivo para una enfermedad tal como trastorno del sueño, depresión, trastorno de ansiedad, trastorno de pánico, esquizofrenia, dependencia de drogas, enfermedad del Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastorno alimenticio, dolor de cabeza, migraña, dolor, enfermedad gastrointestinal, epilepsia, inflamación, enfermedad inmunológica, enfermedades endocrinas o hipertensión, que contienen tal compuesto o sal como principio activo.

15 **Antecedentes de la Técnica**

Orexina es un neuropéptido escindido de la prepro-orexina, que se expresa específicamente en el área hipotalámica lateral. Hasta la fecha, se han identificado OX-A compuesta de 33 aminoácidos y OX-B compuesta de 28 aminoácidos, ambas están implicadas en la regulación del ritmo circadiano y la regulación de la alimentación.

20 Tanto OX-A como OX-B actúan sobre los receptores de OX. Por ahora, se han clonado dos subtipos, los receptores OX1 y OX2, de los receptores de OX, y ambos se sabe que son receptores unidos a proteína G 7 de membrana expresados principalmente en el cerebro. El receptor OX1 se une específicamente a Gq entre las subclases de proteína G, mientras que el receptor OX2 se une a Gq y Gi/o (véase la Bibliografía de No Patente 1 y la Bibliografía de No Patente 2). Los subtipos del receptor de OX se expresan selectivamente en el cerebro, y el receptor de OX1 se expresa en alta densidad en el locus cerúleo, que es el *nuclei originis* de las neuronas noradrenérgicas, mientras que el receptor OX2 se expresa en alta densidad en el núcleo tuberomamilar, que es el *nuclei originis* de la neurona histaminérgica (véase la Bibliografía de No Patente 3, Bibliografía de No Patente 4 y Bibliografía de No Patente 5). La expresión de tanto el receptor OX1 como el receptor OX2 se encuentra en el núcleo del rafe, que es el *nuclei originis* de la neurona serotoninérgica, y en el área tegmental ventral, que es el *nuclei originis* de la neurona dopaminérgica (véase la Bibliografía de No Patente 3). Las neuronas de orexina proyectan al sistema de neurona monoaminérgica en tallo cerebral y el hipotálamo y tienen efectos excitatorios a estas neuronas, y además la expresión del receptor OX2 también se encuentra en la neurona colinérgica en el tallo cerebral responsable de la regulación del sueño REM y tienen efectos a sus actividades de núcleo (véase la Bibliografía de No Patente 3 y la Bibliografía de No Patente 4).

35 En los últimos años, los receptores OX1 y OX2 están enfocados hacia el papel de regulación del ritmo circadiano, y se ha estudiado la utilidad de los antagonistas del receptor de OX. Cuando OX-A se administra de forma intracerebroventricular a una rata, se observaron actividad locomotora espontánea incrementada (véase la Bibliografía de No Patente 6 y Bibliografía de No Patente 7), comportamiento estereotipado incrementado (véase la Bibliografía de No Patente 7), tiempo pasado despierto incrementado (véase la Bibliografía de No Patente 6) y similares. El sueño REM disminuido producido por la administración de OX-A se antagoniza completamente mediante el pretratamiento de un antagonista del receptor de OX (véase la Bibliografía de No Patente 8). Además, se informa de que se disminuye la actividad locomotora, se acorta la latencia de sueño, y la cantidad de sueño no REM y sueño REM se incrementa mediante la administración de un antagonista de los receptores OX1 y OX2 oralmente disponibles (véase Bibliografía de No Patente 9 y Bibliografía de No Patente 10). La Bibliografía de Patente 1 revela un derivado del anillo heteroaromático como el compuesto que tiene actividades antagonistas del receptor de OX pero no revela el compuesto que tiene la cadena principal de la metil amina cíclica heteroaromática descrita en la presente solicitud. También, generalmente se conocen compuestos, por ejemplo, que tienen diversas estructuras descritas en la Bibliografía de No Patente 11 como antagonistas del receptor de OX pero no se revelan los compuestos que tienen la cadena principal de la metil amina cíclica heteroaromática descrita en la presente solicitud.

50 **Lista de Citas**

55 **Bibliografía de Patente**

Bibliografía de Patente 1: WO2003/002559.

Bibliografía de Patente 2: WO2010/038200 A1 se refiere a derivados de oxazolidina y a su uso como medicamentos, especialmente como antagonistas del receptor de orexina.

60 **Bibliografía de No Patente**

Bibliografía de No Patente 1: Zhu Y. y col., *J. Pharmacol. Sci.*, 92, 259-266, 2003.

Bibliografía de No Patente 2: Zeitzer J.M. y col., *Trends Pharmacol. Sci.*, 27, 368-374, 2006.

65 Bibliografía de No Patente 3: Marcus J.N. y col., *J. Comp. Neurol.*, 435, 6-25, 2001.

Bibliografía de No Patente 4: Trivedi J.P. y col., *FEBS Lett.*, 438, 71-75, 1998.

- Bibliografía de No Patente 5: Yamanaka A. y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 290, 1.237-1.245, 2002.  
 Bibliografía de No Patente 6: Hagan J.J. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 10.911-10.916, 1999.  
 Bibliografía de No Patente 7: Nakamura T. y col., *Brain Res.*, 873, 181-187, 2000.  
 Bibliografía de No Patente 8: Smith M.I. y col., *Neurosci. Lett.*, 341, 256-258, 2003.  
 Bibliografía de No Patente 9: Brisbane-Roch C. y col., *Nat. Med.*, 13, 150-155, 2007.  
 Bibliografía de No Patente 10: Cox C.D. y col., *J. Med. Chem.*, 53, 5.320-5.332, 2010.  
 Bibliografía de No Patente 11: John G. y col., *Chem. Med. Chem.*, 5, 1.197-1.214, 2010.

**Compendio de la Invención**

**Problema técnico**

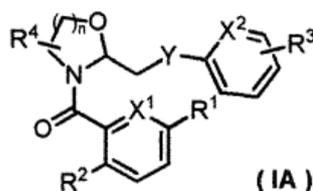
Un objeto de la presente invención es encontrar un compuesto novedoso que tenga una actividad antagonista del receptor de OX y proporcionar un fármaco terapéutico o preventivo para una enfermedad tal como trastorno del sueño, depresión, trastorno de ansiedad, trastorno de pánico, esquizofrenia, dependencia de drogas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastorno alimenticio, dolor de cabeza, migraña, dolor, enfermedad gastrointestinal, epilepsia, inflamación, enfermedad inmunológica, enfermedad endocrina o hipertensión. Más específicamente, el objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso que presente buenas características farmacocinéticas y seguridad junto con una buena actividad antagonista del receptor de OX.

**Solución al Problema**

Los presentes inventores estudiaron exhaustivamente compuesto de cadena principal novedosa que tienen una actividad antagonista frente a receptores de orexina y encontraron que ciertos derivados de la metil amina cíclica heteroaromática representados por las siguientes fórmulas tienen buenas actividades antagonistas del receptor de OX, por lo cual se realizó la presente invención. Más adelante, la presente invención se describe en detalle. Los aspectos de la presente invención (más adelante referido como "compuesto de la presente invención") son los siguientes:

- (1) Un compuesto representado por la fórmula (IA)

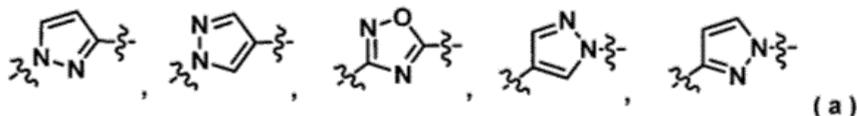
[Fórmula 1]



en donde,

- X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno o fórmula CH;  
 Y representa cualquiera de las estructuras en el siguiente grupo de fórmulas (a):

[Fórmula 2]



- n representa 1 o 2;  
 R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>2</sup> representa un grupo triazolilo, un grupo piridilo o un grupo pirimidinilo;  
 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, en donde el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y  
 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

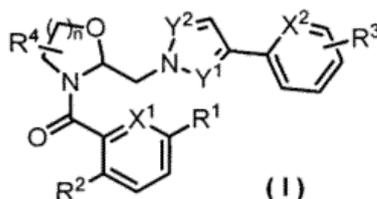
- (2) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (1), en donde, en la fórmula anterior (IA),

R<sup>2</sup> es un grupo triazolilo o un grupo pirimidinilo; y  
R<sup>3</sup> es un átomo de halógeno.

(3) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (1) o (2), en donde, en la fórmula anterior (IA), n es 2.

5 (4) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el compuesto (1) representado por la fórmula (I):

[Fórmula 3]



10

en donde,

15 X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno o fórmula CH; uno cualquiera de Y<sup>1</sup> y Y<sup>2</sup> representa un átomo de nitrógeno, y el otro representa CH;  
n representa 1 o 2;

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> representa un grupo triazolilo, un grupo piridilo o un grupo pirimidinilo;

20 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, en donde el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 (5) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (4), en donde, en la fórmula anterior (I),

R<sup>2</sup> es un grupo triazolilo o un grupo pirimidinilo; y

R<sup>3</sup> es un átomo de halógeno.

(6) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (4) o (5), en donde, en la fórmula anterior (I), n es 2.

30 (7) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (1), el cual es una especie o una mezcla de dos o más especies seleccionadas entre:

(-)-(2-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

35 (-)-(2-[[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-(2-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

40 (-)-(2-[[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-[(2S,5S)-2-[[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-5-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-[(2S,5R)-2-[[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-5-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

45 [(2S,4R)-2-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-[(2S,4S)-2-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

50 (±)-2-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,

(±)-2-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il][5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,

(±)-2-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(±)-2-[[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

55 (-)-(2-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il)[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona,

(-)-(2-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il)[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona,

(-)-(2-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il)[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]metanona,

- (-)-(2-{{3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il}}metil)-1,3-oxazinan-3-il][5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
 (-)-(2-{{3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il}}metil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,  
 (-)-(2-{{4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il}}metil)-1,3-oxazinan-3-il][6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona,  
 (-)-(2-{{4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il}}metil)-1,3-oxazinan-3-il][6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]metanona,  
 (-)-[2-{{3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il}}metil]-1,3-oxazinan-3-il][5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,  
 (-)-[2-{{4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il}}metil]-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
 (-)-[2-{{5-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}}metil]-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
 (-)-[2-{{5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}}metil]-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
 (-)-[2-{{5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}}metil]-1,3-oxazinan-3-il][6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona,  
 [(2S,4S)-2-{{4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il}}metil]-4-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
 (-)-[(2S\*,5S\*)-2-{{4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il}}metil]-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
 (-)-[2-{{3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il}}metil]-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,  
 (±)-[2-{{1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il}}metil]-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,  
 (-)-[2-{{4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il}}metil]-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,  
 (-)-[2-{{1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il}}metil]-1,3-oxazinan-3-il][5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,  
 (-)-[2-{{1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il}}metil]-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
 (-)-[2-{{1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il}}metil]-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
 (-)-[2-{{1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il}}metil]-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
 y  
 (-)-[(2S\*,5R\*)-2-{{4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il}}metil]-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona.

- (8) Una composición farmacéutica que contiene el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de los anteriores (1) a (7), como principio activo.  
 (9) Un fármaco que contiene el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (7) como principio activo para su uso en la terapia o prevención de una enfermedad tal como trastorno del sueño, depresión, trastorno de ansiedad, trastorno de pánico, esquizofrenia, dependencia de drogas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastorno alimenticio, dolor de cabeza, migraña, dolor, enfermedad gastrointestinal, epilepsia, inflamación, enfermedad inmunológica, enfermedad endocrina o hipertensión.

### Efectos ventajosos de la Invención

- Se reveló que el derivado de la metil amina cíclica heteroaromática de la presente invención muestra una afinidad a los receptores de OX y actividades antagonistas frente a la estimulación de los receptores mediante un ligando fisiológico.

### Descripción de las Realizaciones

- Los términos usados en la presente memoria significan lo que sigue.

El "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

- El "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y ejemplos incluyen grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo y neohexilo.

- El "trastorno del sueño" usado en la presente memoria se refiere a trastornos en la alteración de la fase de quedarse dormido, dormir, o despertar, en donde se incluye el insomnio.

- Además, la clasificación de insomnio incluye la alteración de quedarse dormido, excitación durante el sueño, despertarse temprano por la mañana y alteración del sueño profundo.

- La "sal farmacéuticamente aceptable" usada en la presente memoria significa una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable y ejemplos del ácido a usar incluyen sales con un ácido inorgánico tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y ácido nítrico; y sales con un ácido orgánico tal como

ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido glucónico, ácido galactárico, ácido glucoheptónico, ácido glicólico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfónico de alcanfor y ácido naftaleno-2-sulfónico. La conversión desde un compuesto libre a la anterior sal se puede llevar a cabo mediante un método convencional.

A continuación, se describen realizaciones preferibles del compuesto de la presente invención.

Son preferibles, compuestos en donde  $R^1$  es un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , siendo más preferibles aquellos en donde  $R^1$  es un átomo de flúor o un grupo metilo, y siendo más preferibles aquellos en donde  $R^1$  es un grupo metilo.

Son preferibles, compuestos en donde  $R^2$  es un grupo triazolilo o un grupo pirimidinilo, siendo más preferibles aquellos en donde  $R^2$  es un grupo 1,2,3-triazol-2-ilo o un grupo pirimidin-2-ilo.

Son preferibles, compuestos en donde  $R^3$  es un átomo de halógeno, siendo más preferibles aquellos en donde  $R^3$  es un átomo de flúor o un átomo de cloro, y siendo más preferibles aquellos en donde  $R^3$  es un átomo de flúor.

Son preferibles compuestos, en donde  $R^4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Son preferibles compuestos, en donde n es 2.

Además, cuando el compuesto de la presente invención forma un hidrato o un solvato, también se incluyen en el alcance de la presente invención. Igualmente, las sales farmacéuticamente aceptables de los hidratos o solvatos del compuesto de la presente invención también están incluidos en el alcance de la presente invención.

El compuesto de la presente invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros, compuestos de equilibrio, mezclas de los mismos en cualquier relación, compuestos racémicos, y similares.

El compuesto según la presente invención también incluye aquellos en donde al menos un átomo de hidrógeno, átomo de carbono, átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de halógeno está sustituido con un isótopo radiactivo o un isótopo estable. Estos compuestos marcados son útiles para los estudios sobre el metabolismo y características farmacocinéticas y para el análisis biológico, o similares, como ligando del receptor, o similares.

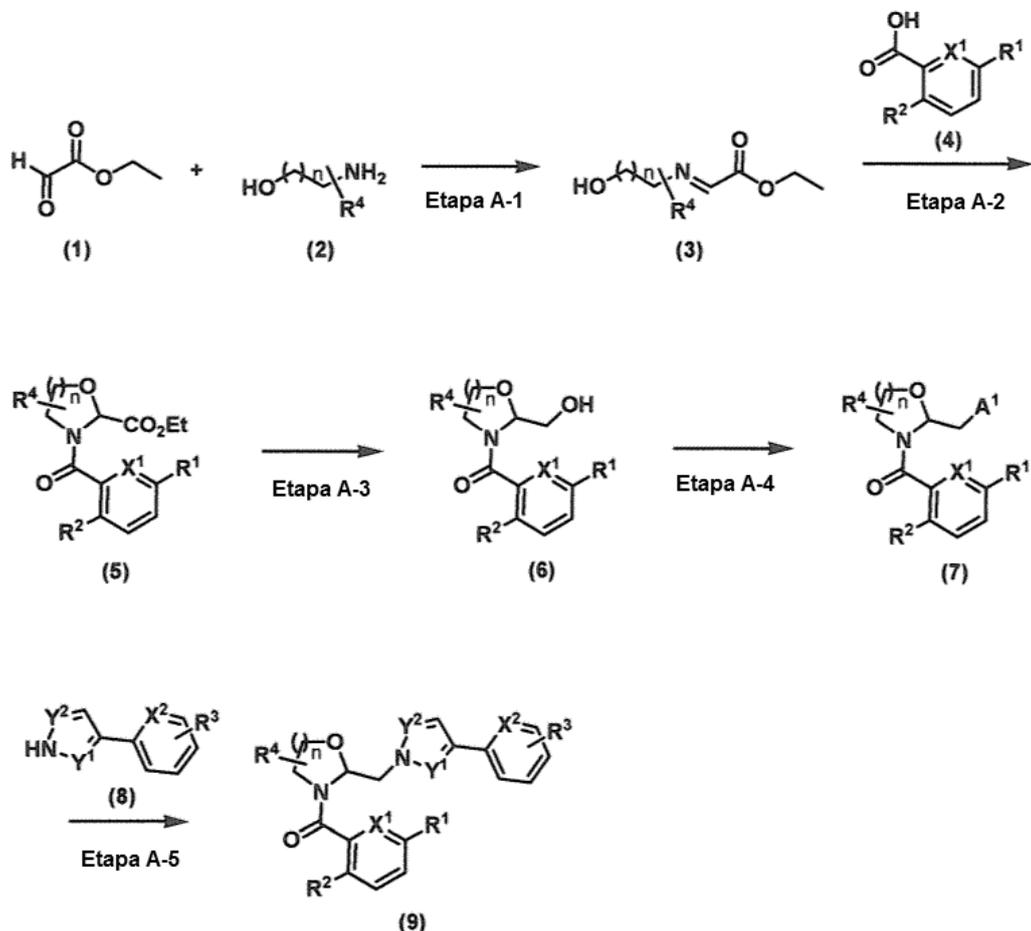
El compuesto según la presente invención se puede administrar oralmente o parenteralmente. Su forma de dosis puede ser comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, polvos finos (*dust*), pastillas, pomadas, cremas, apósitos, emulsiones, suspensiones, supositorios, inyecciones o similares, y cualquiera de los cuales que se pueda producir por una técnica de preparación farmacéutica rutinaria (por ejemplo, métodos estipulados en "*The Japanese Pharmacopoeia*" Quinta Edición, o similar). Estas formas de dosis adecuadamente se pueden seleccionar de acuerdo con los síntomas del paciente, edad, peso corporal y propósito del tratamiento. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden producir añadiendo vehículos farmacológicamente aceptables, más específicamente, excipientes (por ejemplo, celulosa cristalina, almidón, lactosa, manitol), ligantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco), desintegradores (por ejemplo, carboximetilcelulosa de calcio) y otros diversos aditivos farmacéuticamente aceptables, a una composición que contiene el compuesto de la presente invención.

El compuesto de la presente invención se puede administrar oralmente o parenteralmente a un paciente adulto en una dosis unitaria de 0,001 a 500 mg una vez o en varios momentos divididos al día. Además, la dosis se puede incrementar adecuadamente o reducir dependiendo del tipo de enfermedad a tratar, edad del paciente, peso corporal, síntomas y similares.

A continuación, se muestran métodos de producción típicos del compuesto (I) de la presente invención en los Esquemas A y B. Los siguientes métodos son ejemplos del método de producción de los compuestos de la presente invención, y la presente invención no está limitada a los mismos. Además, en los siguientes ejemplos del método de producción, los compuestos pueden formar una sal a menos que se afecten las reacciones.

Esquema A

[Fórmula 4]



5

en donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definieron anteriormente. A<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo p-toluenosulfoniloxi o un grupo trifluorometanosulfoniloxi. n es 1 o 2.

- 10 Etapa A-1: El compuesto (3) se puede obtener mediante la reacción de condensación de glioxilato de etilo (1) y el compuesto de amina (2). La reacción en la Etapa A-1 se puede llevar a cabo bajo las condiciones en las que se hace reaccionar una base con el compuesto de amina o clorhidrato del mismo en presencia o ausencia de un agente deshidratante tal como tamiz molecular o sulfato de cobre anhidro en un disolvente. Ejemplos de la base a usar en la presente reacción incluyen aminas orgánicas tales como piridina, trietilamina y diisopropiletilamina, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidrogenocarbonato de sodio, y acetato tal como acetato de sodio y acetato de potasio. Ejemplos del disolvente a usar en la presente reacción incluyen disolventes de éter tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida y acetonitrilo, disolventes de halógeno tales como diclorometano y cloroformo, disolventes de hidrocarburo aromático tales como tolueno, acetato de etilo y disolventes mezclados de los mismos. La presente reacción se puede llevar a cabo a 0 °C a 100 °C.
- 15
- 20

- Etapa A-2: El compuesto (5) se puede obtener mediante la reacción de condensación del compuesto (3) y el ácido carboxílico (4). La reacción en la Etapa A-2 se puede llevar a cabo mediante un método de amidación general del ácido carboxílico. Ejemplos incluyen un método en donde el ácido carboxílico se convierte en un haluro de ácido carboxílico tal como cloruro de ácido carboxílico o bromuro de ácido carboxílico y posteriormente reacciona con (3), y un método en donde el ácido carboxílico se hace reaccionar con (3) en presencia de un agente de condensación de deshidratación. Todas estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia o ausencia de una base en un disolvente. Ejemplos del agente de halogenación a usar en la presente reacción pueden incluir cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxiclóruo de fósforo u oxibromuro de fósforo. También, ejemplos del agente de condensación de deshidratación a usar en la presente invención incluyen 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida-clorhidrato (EDC-HCl), [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio] (HATU), ácido propano fosfónico anhídrido, dicitlohexil carbodiimida (DDC), difenilfosforil azida (DPPA) y carbonildiimidazol (CDI), y se puede usar, si
- 25
- 30

es necesario, un activador tal como 1-hidroxibenzotriazol o hidroxisuccinimida. Ejemplos del disolvente a usar en la presente reacción incluyen disolventes de éter tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida y acetonitrilo, disolventes de halógeno tales como diclorometano y cloroformo, disolventes de hidrocarburo aromático tales como tolueno, acetato de etilo o disolventes mezclados de los mismos. Ejemplos de la base a usar en la presente reacción incluyen aminas orgánicas tales como piridina, trietilamina y diisopropiletilamina y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio y hidrogenocarbonato de sodio. La presente reacción se puede llevar a cabo normalmente a 0 °C a 150 °C, preferiblemente 0 °C a 80 °C.

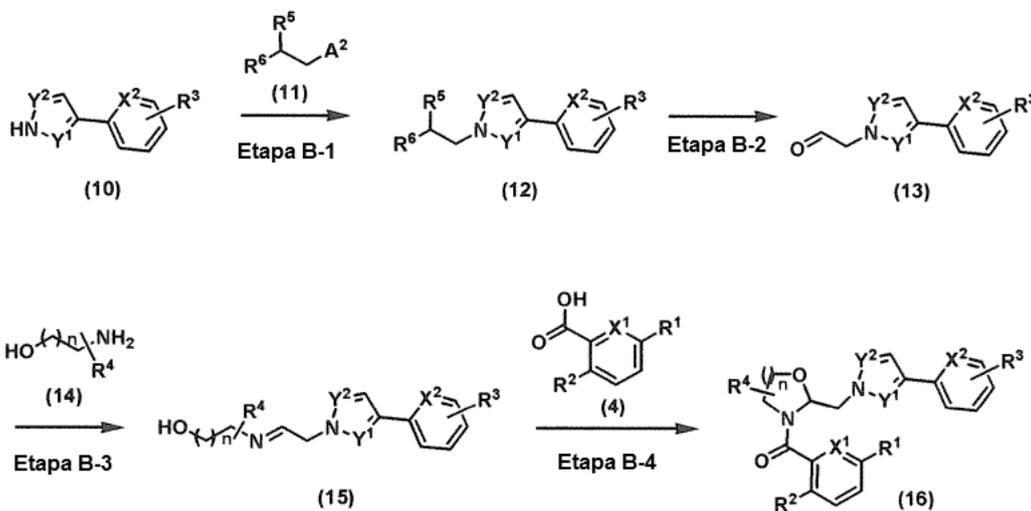
10 Etapa A-3: El compuesto (6) se puede obtener mediante la reacción de reducción del éster del compuesto (5). La reacción en la Etapa A-3 se puede llevar a cabo bajo las condiciones en las que el compuesto (5) se hace reaccionar con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutil aluminio, borohidruro de sodio o borohidruro de litio en un disolvente de alcohol tal como metanol o etanol, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno o un disolvente mezclado de los mismos. La presente reacción se puede llevar a cabo a -80 °C a 150 °C, preferiblemente 0 °C a 25 °C.

20 Etapa A-4: El compuesto (7) se puede obtener convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto (6) en un grupo saliente general. Ejemplos de la reacción en la Etapa A-4 incluyen cloración, bromación, yodación, metanosulfoniloxilación y p-toluenosulfoniloxilación. Un ejemplo de la reacción de cloración incluye un método en donde se obtiene un grupo saliente que usa, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, o similares, seguido de sustitución con un átomo de cloro. Se incluye además un método que usa tetracloruro de carbono y trifenilfosfina y un método que usa cloruro de tionilo u oxiclورو de fósforo. Durante estos procedimientos, se puede añadir un cloruro tal como cloruro de sodio o cloruro de potasio. Un ejemplo de la reacción de bromación incluye un método en donde, por ejemplo, se usan tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina. Un ejemplo de la reacción de yodación incluye un método en donde, por ejemplo, se usan yodo, trifenilfosfina e imidazol. La metanosulfoniloxilación y la p-toluenosulfoniloxilación se pueden conseguir usando, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, o similares, respectivamente. Durante estas reacciones, se puede añadir una base adecuada. Ejemplos de la base a añadir incluyen bases orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio. Ejemplos del disolvente de reacción incluyen disolventes de éter tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida y acetonitrilo, disolventes de halógeno tales como diclorometano y cloroformo, acetónitrilo o disolventes mezclados de los mismos, y en eso las reacciones se pueden llevar a cabo bajo la condición de temperatura de aproximadamente -80 °C a aproximadamente el punto de ebullición de dicho disolvente.

35 Etapa A-5: El compuesto (9) se puede obtener mediante la reacción del compuesto (7) y el compuesto (8). La reacción en la Etapa A-5 procede en un disolvente de alcohol tal como metanol y etanol, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, un disolvente polar aprótico tal como N,N-dimetilformamida y acetonitrilo, un disolvente de halógeno tal como diclorometano y cloroformo, dimetil sulfóxido, acetonitrilo, agua o un disolvente mezclado de los mismos, en presencia de una base inorgánica tal como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, un metal alcalino tal como etóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, o una base orgánica tal como un alcóxido inferior del metal alcalinotérreo, bajo la condición de temperatura de aproximadamente -80 °C a aproximadamente el punto de ebullición de dicho disolvente.

Esquema B

45 [Fórmula 5]



en donde  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definieron anteriormente.  $R^5$  y  $R^6$  representan un grupo alcoxi, y  $A^2$  representa un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonyloxi, un grupo p-toluenosulfonyloxi o un grupo trifluorometanosulfonyloxi.

5 Etapa B-1: El compuesto (12) se puede obtener mediante la reacción del compuesto (10) y el compuesto (11). La reacción en la Etapa B-1 se puede llevar a cabo de acuerdo con las mismas condiciones de reacción que en la Etapa A-5.

10 Etapa B-2: El compuesto (13) se puede obtener a partir del compuesto (12). La reacción en la Etapa B-2 se puede llevar a cabo bajo las condiciones en las que el compuesto (12) se hace reaccionar con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o ácido p-toluenosulfónico en un agua que contiene disolvente de alcohol tal como agua que contiene metanol o agua que contiene etanol, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente de halógeno tal como diclorometano o cloroformo, un disolvente de cetona tal como acetona, agua o un disolvente mezclado de los mismos. La presente reacción se puede llevar a cabo a 0 °C a 80 °C.

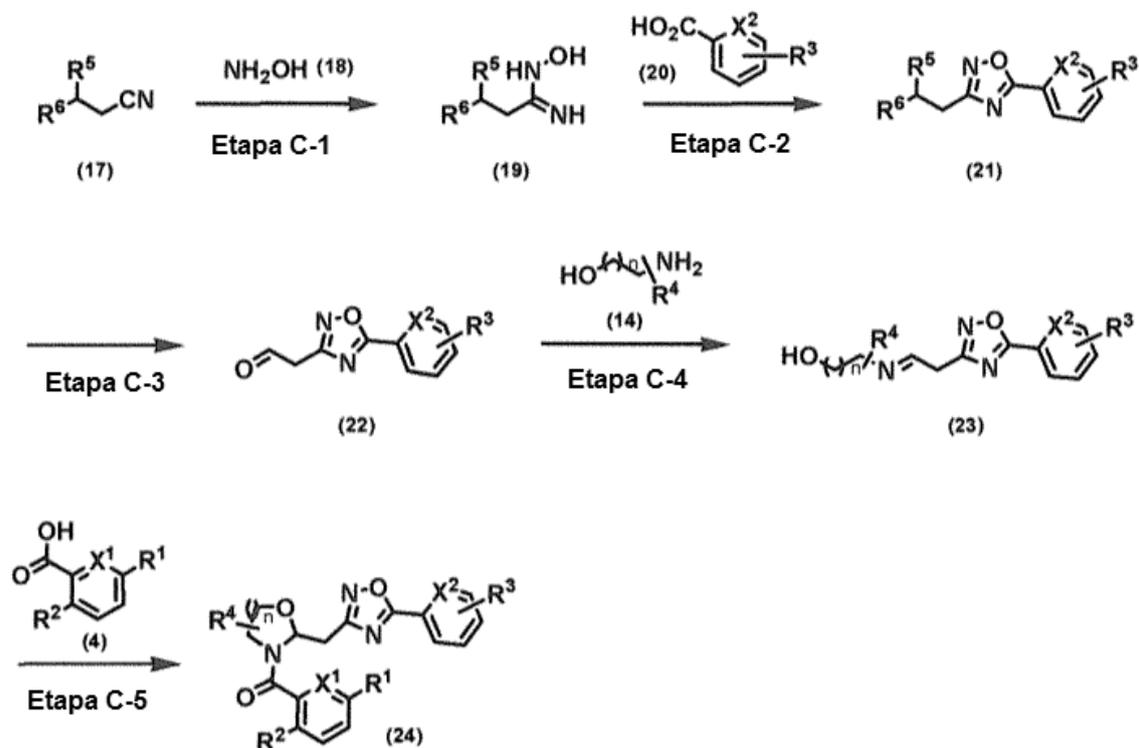
15 Etapa B-3: El compuesto (15) se puede obtener mediante la reacción de condensación del compuesto (13) y el compuesto (14). La reacción en la Etapa B-3 se puede llevar a cabo de acuerdo con las mismas condiciones de reacción que en la Etapa A-1.

20 Etapa B-4: El compuesto (16) se puede obtener mediante la reacción de condensación del compuesto (4) y el compuesto (15). La reacción en la Etapa B-4 se puede llevar a cabo de acuerdo con las mismas condiciones de reacción que en la Etapa A-2.

Esquema C

25

[Fórmula 6]



30 en donde  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definieron anteriormente.  $R^5$  y  $R^6$  representan un grupo alcoxi.

Etapa C-1: El compuesto (19) se puede obtener mediante la reacción de amidoximación del compuesto (17). La reacción en la Etapa C-1 se puede llevar a cabo bajo las condiciones en las que el compuesto de nitrilo (17) se hace reaccionar con la hidroxilamina (18) o clorhidrato del mismo en un disolvente de alcohol tal como metanol o etanol. La presente reacción se puede llevar a cabo a 0 °C a 100 °C.

35

Etapa C-2: El compuesto (21) se puede obtener mediante la reacción de ciclación de oxadiazol del compuesto (19) y el compuesto (20). La reacción en la Etapa C-2 se puede llevar a cabo bajo las condiciones en las que el compuesto (19) se hace reaccionar con el ácido carboxílico (20) y un agente de condensación de deshidratación tal como 1-etil-

3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida-clorhidrato (EDC-HCl), dicitlohexilcarbodiimida (DDC), carbonildiimidazol (CDI) en un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente polar aprótico tal como N,N-dimetilformamida, un disolvente de halógeno tal como diclorometano o cloroformo, un disolvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo o una mezcla de los mismos. La presente reacción normalmente se lleva a cabo a 0 °C a 150 °C, preferiblemente 0 °C a 90 °C.

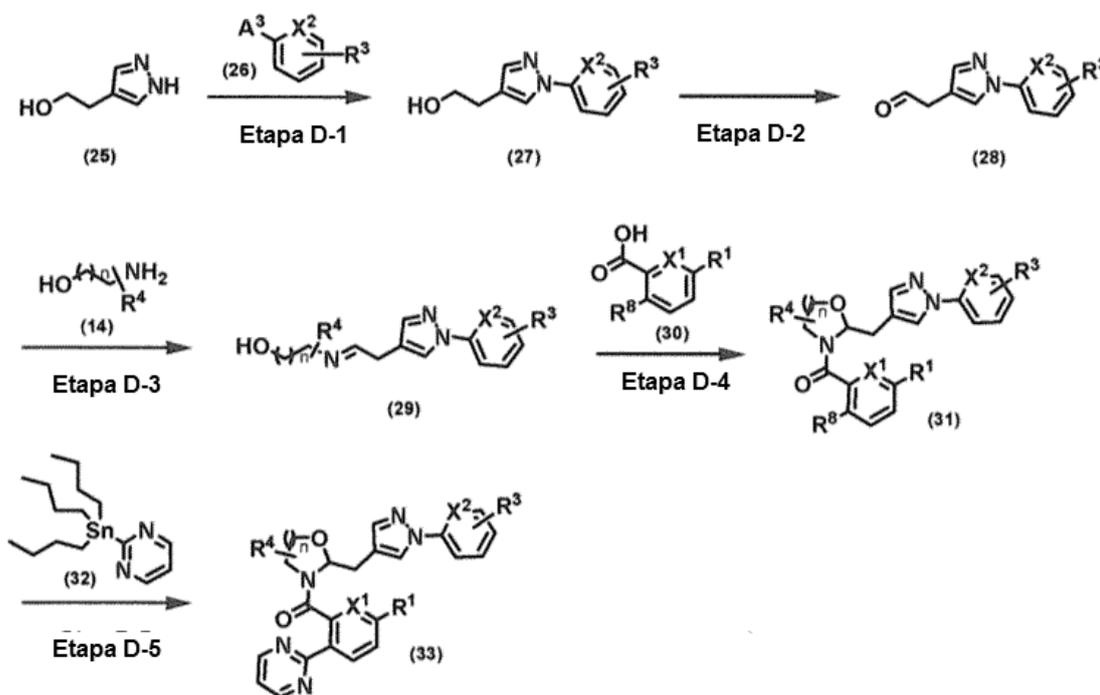
Etapa C-3: El compuesto (22) se puede obtener mediante la hidrólisis ácida del compuesto (21). La reacción en la Etapa C-3 se puede llevar a cabo de acuerdo con las mismas condiciones de reacción que en la Etapa B-2.

Etapa C-4: El compuesto (23) se puede obtener mediante la reacción de condensación del compuesto (14) y el compuesto (22). La reacción en la Etapa C-4 se puede llevar a cabo de acuerdo con las mismas condiciones de reacción que en la Etapa A-1.

Etapa C-5: El compuesto (24) se puede llevar a cabo mediante la reacción de condensación del compuesto (4) y el compuesto (23). La reacción en la Etapa C-5 se puede llevar a cabo de acuerdo con las mismas condiciones de reacción que en la Etapa A-2.

Esquema D

[Fórmula 7]



en donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definieron anteriormente. R<sup>8</sup> representa un grupo triazolilo, un grupo piridilo o un átomo de halógeno y A<sup>3</sup> representa un átomo de halógeno.

Etapa D-1: El compuesto (27) se puede obtener mediante la reacción nucleofílica o la reacción de acoplamiento del compuesto (25) y el compuesto (26). La reacción en la Etapa D-1 se puede llevar a cabo de acuerdo con las mismas condiciones de reacción nucleofílica que en la Etapa A-5. La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo mediante un método general en el que el átomo de nitrógeno del compuesto azol se sustituye con un anillo aromático usando un catalizador y un ligando en presencia de una base. Ejemplos incluyen el método descrito en Synlett, 2003, 15, 2.428-2.439 o un método de acuerdo con el mismo. Ejemplos del catalizador a usar en la presente reacción incluyen catalizador de cobre tal como cobre (0), yoduro de cobre (I), cloruro de cobre (I) y óxido de cobre (I). Ejemplos del ligando a usar en la presente reacción incluyen N,N'-dimetiletilenodiamina, N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, 2-aminopiridina, 1,10-fenantrolina y oxima de 2-hidroxibenzaldehído. Ejemplos de la base a usar en la presente reacción incluyen carbonato de potasio, fosfato de potasio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, acetato de sodio, metóxido de sodio e hidróxido de tetrabutil amonio. Ejemplos del disolvente a usar en la presente reacción incluyen disolventes de alcohol tales como metanol y etanol, disolventes de éter tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido y acetonitrilo, disolventes de halógeno tales como diclorometano y cloroformo, disolventes de hidrocarburo aromático tales como tolueno, agua o disolventes mezclados de los mismos.

La presente reacción normalmente se puede llevar a cabo a 0 °C a 150 °C, preferiblemente 25 °C a 100 °C.

Etapa D-2: El compuesto (28) se puede obtener mediante la reacción de oxidación del grupo hidroxilo del compuesto (27). La reacción en la Etapa D-2 se puede llevar a cabo bajo las condiciones en las que el compuesto (27) se hace reaccionar con un compuesto de yodo hipervalente tal como el reactivo Dess-Martin o ácido 2-iodoxibenzoico, cromato tal como clorocromato de piridinio o dicromato de piridinio, o un agente oxidante tal como perrutenato de tetrapropilamonio o dióxido de manganeso en un disolvente de halógeno tal como diclorometano o cloroformo, o un disolvente polar aprótico tal como dimetil sulfóxido o acetonitrilo. La presente reacción se puede llevar a cabo a 0 °C a 150 °C, preferiblemente 25 °C a 80 °C.

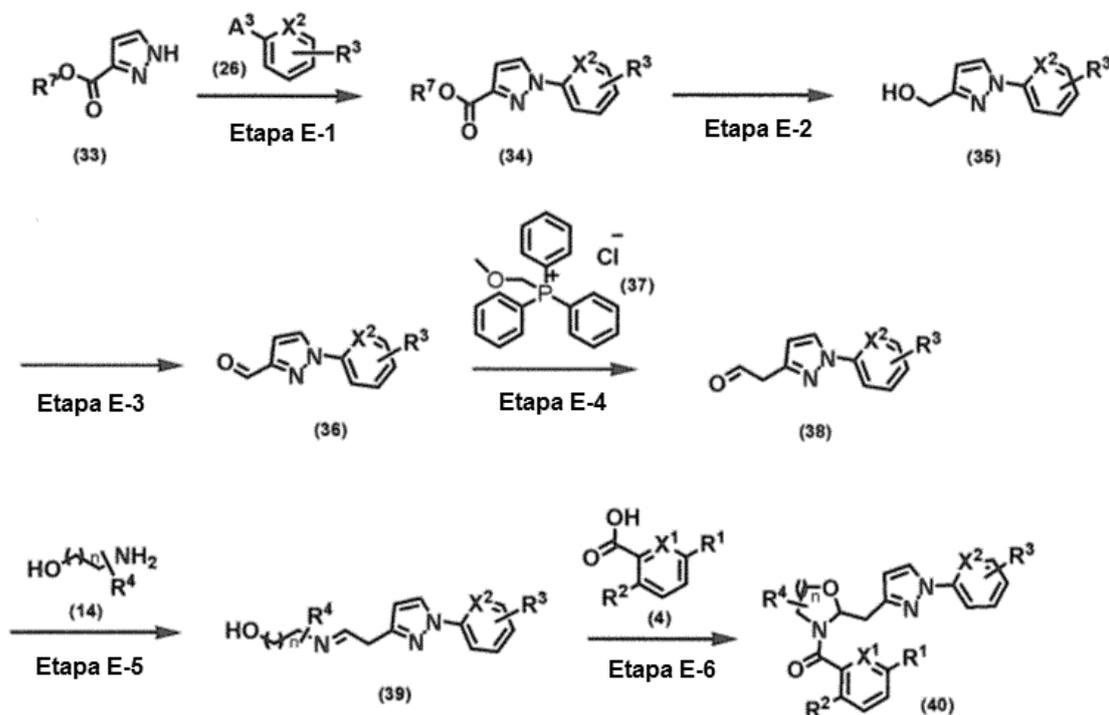
Etapa D-3: El compuesto (29) se puede obtener mediante la reacción de condensación del compuesto (14) y el compuesto (28). La reacción en la Etapa D-3 se puede llevar a cabo de acuerdo con las mismas condiciones de reacción que en la Etapa A-1.

Etapa D-4: El compuesto (31) se puede obtener mediante la reacción de condensación del compuesto (29) y el compuesto (30). La reacción en la Etapa D-4 se puede llevar a cabo de acuerdo con las mismas condiciones de reacción que en la Etapa A-2.

Etapa D-5: El compuesto (33) se puede obtener mediante la reacción de acoplamiento del compuesto (31) y el compuesto (32). La reacción en la Etapa D-5 se puede obtener bajo las condiciones de la reacción de acoplamiento Stille en la que la reacción se lleva a cabo usando un compuesto de estaño orgánico en un disolvente polar aprótico tal como N,N-dimetilformamida, un disolvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno o un disolvente mezclado de los mismos. El exhaustivo resumen de la reacción de acoplamiento Stille se puede encontrar, por ejemplo, en *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 4.704, (2004).

Esquema E

[Fórmula 8]



en donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y A<sup>3</sup> son como se definieron anteriormente. R<sup>7</sup> representa un grupo protector común del ácido carboxílico, por ejemplo, los grupos descritos en "Protective Groups in Organic Chemistry", escrito por J.F.W. McOmie y "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, y representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo bencilo, por ejemplo.

Etapa E-1: El compuesto (34) se puede obtener mediante la reacción nucleofílica o reacción de acoplamiento del compuesto (26) y el compuesto (33). La reacción en la Etapa E-1 se puede llevar a cabo de acuerdo con las mismas condiciones de reacción que en la Etapa D-1.

Etapa E-2: El compuesto (35) se puede obtener mediante la reacción de reducción del éster del compuesto (34). La reacción en la Etapa E-2 se puede llevar a cabo bajo las condiciones en las que el compuesto (34) se hace reaccionar con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutil aluminio, borohidruro de sodio o borohidruro de litio en un disolvente de alcohol tal como metanol o etanol, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno o un disolvente mezclado de los mismos. La presente reacción se puede llevar a cabo a -80 °C a 150 °C, preferiblemente 0 °C a 25 °C.

Etapa E-3: El compuesto (36) se puede obtener mediante la reacción de oxidación del grupo hidroxilo del compuesto (35). La reacción en la Etapa E-3 se puede llevar a cabo de acuerdo con las mismas condiciones de reacción que en la Etapa D-2.

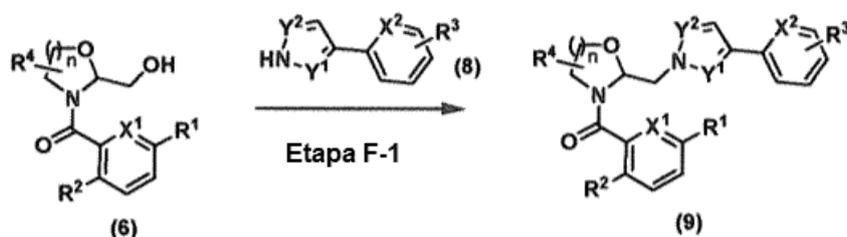
Etapa E-4: El compuesto (38) se puede obtener mediante la reacción de Wittig del compuesto (36) y el compuesto (37). La reacción en la Etapa E-4 se puede llevar a cabo bajo las condiciones en las que el cloruro de metoxi metil trifenil fosonio se trata con una base tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butoxipotasio, bis(trimetilsilil)amida de sodio o bis(trimetilsilil)amida de litio en un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno o un disolvente mezclado de los mismos, seguido de hacer reaccionar con aldehído. Las presentes reacciones se pueden llevar a cabo a 0 °C a 120 °C. La reacción se puede llevar a cabo bajo las condiciones en las que el enol éter producido se hidroliza usando un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o ácido p-toluenosulfónico, un ácido orgánico o ácido de Lewis tal como acetato de mercurio. La presente reacción se puede llevar a cabo a 0 °C a 80 °C.

Etapa E-5: El compuesto (39) se puede obtener mediante la reacción de condensación del compuesto (14) y el compuesto (38). La reacción en la Etapa E-5 se puede llevar a cabo de acuerdo con las mismas condiciones de reacción que en la Etapa A-1.

Etapa E-6: El compuesto (40) se puede obtener mediante la reacción de condensación del compuesto (4) y el compuesto (39). La reacción en la Etapa E-6 se puede llevar a cabo de acuerdo con las mismas condiciones de reacción que en la Etapa A-2.

Esquema F

[Fórmula 9]

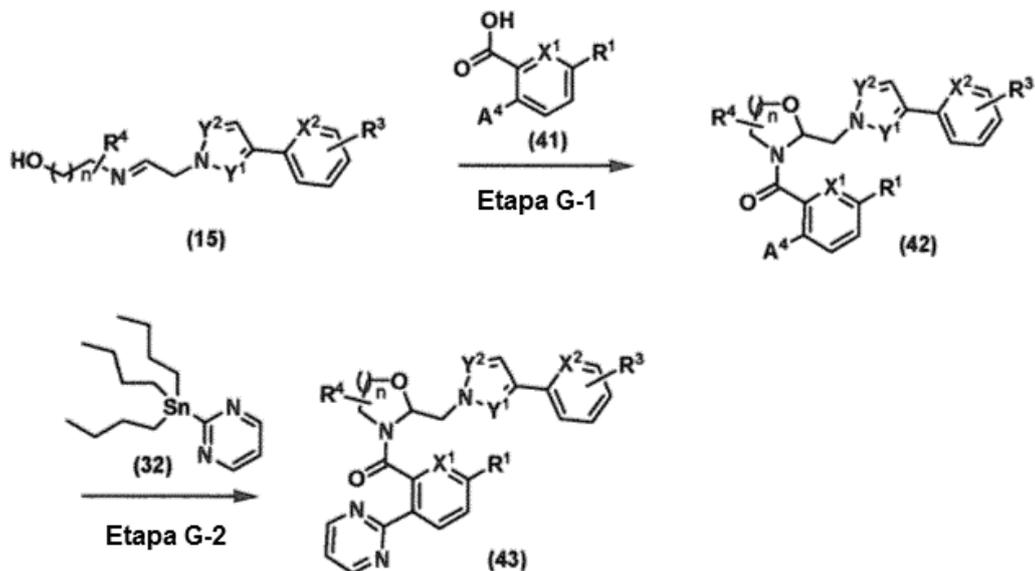


en donde  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definieron anteriormente.

Etapa F-1: El compuesto (9) se puede obtener mediante la reacción de Mitsunobu del compuesto (6) y el compuesto (8). La reacción en la Etapa F-1 se puede llevar a cabo bajo las condiciones en las que los compuestos (6) y (8) se hacen reaccionar con trifenilfosfina/azocarboxilato de dietilo (DEAD), cianometileno tributilfosforano (CMBP) o similares en un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente de halógeno tal como diclorometano o cloroformo o un disolvente mezclado de los mismos. La presente reacción se puede llevar a cabo a 0 °C a 150 °C, preferiblemente 0 °C a 80 °C.

Esquema G

[Fórmula 10]



5

en donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definieron anteriormente. A<sup>4</sup> representa un átomo de halógeno.

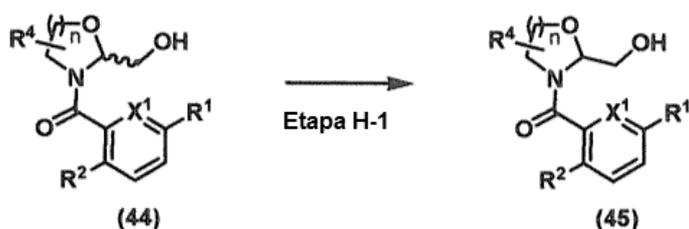
Etapa G-1: El compuesto (42) se puede obtener mediante la reacción de condensación del compuesto (15) y el compuesto (41). La reacción en la Etapa G-1 se puede llevar a cabo de acuerdo con las mismas condiciones de reacción que en la Etapa A-2.

Etapa G-2: El compuesto (43) se puede obtener mediante la reacción de acoplamiento del compuesto (32) y el compuesto (42). La reacción en la Etapa G-2 se puede llevar a cabo de acuerdo con las mismas condiciones de reacción que en la Etapa D-5.

Esquema H

[Fórmula 11]

20



en donde X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, y R<sup>4</sup> son como se definieron anteriormente.

Etapa H-1: El compuesto (45) se puede obtener separando un isómero óptico del compuesto (44). Un isómero óptico, en la Etapa H-1, se puede separar directamente por HPLC equipada con una columna quiral de derivado de polisacárido, una columna quiral basada en proteína o similares. Además, los ejemplos incluyen métodos que usan un método de enzima o un método de quimiosíntesis y un método en el que se hace reaccionar un agente de resolución óptica para separar un diastereómero y se convierte en alcohol. Con el método que usa un método de enzima, se puede preparar una sustancia ópticamente activa disolviendo un compuesto en un disolvente y sometiendo a acilación alcohol con la adición de lipasa en presencia de alquenil éster de ácido. La lipasa a usar puede ser aquella derivada de microorganismos o aquella derivada de animales, y ejemplos incluyen lipasas de páncreas de cerdo, y aquellas derivadas del género *Candida*, el género *Pseudomonas* y el género *Aspergillus*. Ejemplos del alquenilo éster de ácido incluyen éster de acetato de vinilo, éster de propionato de vinilo y éster de hexanoato de vinilo. Ejemplos del disolvente de reacción incluyen disolventes de éter tales como tetrahydrofurano y 1,4-dioxano, disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo, disolventes de halógeno tales como diclorometano y cloroformo, disolventes de hidrocarburo aromáticos tales como tolueno, agua y disolventes mezclados de los mismos. La presente reacción se puede llevar a cabo a 20 °C a 50 °C, preferiblemente 25 °C a 35 °C.

Con el método de síntesis que usa un método químico, se puede preparar una sustancia ópticamente activa mediante esterificación asimétrica usando un catalizador asimétrico y un agente de esterificación. Ejemplos del catalizador asimétrico incluyen complejos de bisoxazolona-cobre ópticamente activos. Ejemplos del catalizador de bisoxazolona ópticamente activo incluyen (R,R)-2,2'-isopropilideno-bis(4-fenil-2-oxazolona) y (S,S)-2,6-bis(4-isopropil-2-oxazolona-2-il)piridina, y ejemplos del catalizador de cobre incluyen haluros de cobre tales como metanosulfonato(II) de trifluorocobre, cloruro de cobre(II) y bromuro de cobre(II). Ejemplos del agente de esterificación incluyen cloruro de benzoilo y cloruro de acetilo. Ejemplos del disolvente de reacción incluyen disolventes de alcohol tales como metanol y etanol, disolventes de éter tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo, disolventes de halógeno tales como diclorometano y cloroformo, disolventes de hidrocarburo aromático tales como tolueno y disolventes mezclados de los mismos. La presente reacción se puede llevar a cabo a -30 °C a 60 °C, preferiblemente -10 °C a 30 °C.

Con el método de separación de diastereómero, se puede preparar una sustancia ópticamente activa mediante la reacción de un agente de resolución óptica que contiene un ácido carboxílico quiral tal como (S)-5-alil-2-oxabicyclo[3.3.0]oct-8-eno o ácido (-)-O-acetil-D-mandélico con un compuesto, separando un diastereómero mediante cristalización fraccional o cromatografía en columna, seguido de separación del agente de resolución óptica bajo la condición de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o ácido p-toluenosulfónico, o una base tal como carbonato de potasio, fosfato de potasio o hidróxido de potasio. La presente reacción se puede llevar a cabo a 0 °C a 80 °C, preferiblemente 0 °C a 30 °C.

### Ejemplos

A continuación, la presente invención se describe más en detalle con referencia a Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Ensayo, pero no se limita a los mismos, y se pueden realizar cambios sin apartarse del alcance de las presentes reivindicaciones.

En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos de más adelante, la purificación por cromatografía en columna se realizó usando SNAPCartridge KP-Sil de Biotage para el "KP-Sil", SNAPCartridge HP-Sil de Biotage para el "HP-Sil", y SNAPCartridge KP-NH de Biotage para el "KP NH". Para la operación de después de tratamiento en los siguientes Ejemplos de referencia y Ejemplos, se usó ISOLUTE Phase Separator de Biotage para el "Separador de Fase ISOLUTE".

En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos de más adelante, la purificación se realizó por cromatografía en capa fina (PTLC) usando gel de Sílice 60F254 (Merck KGaA).

En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos de más adelante, la purificación se llevó a cabo por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) preparativa bajo las siguientes condiciones. Sin embargo, para el caso de un compuesto que tiene un grupo funcional básico y cuando se usa ácido trifluoroacético en la presente operación, una operación de neutralización, o similares, se puede llevar a cabo a veces para obtener una forma libre.

Dispositivo: Trilution LC de Gilson.

Columna: SunFire prep C18 OBD 5,0 µm 30 x 50 mm de Waters, o YMC-Actus Triant 5,0 µm 50 x 30 mm de YMC.

Disolvente: Líquido A; ácido trifluoroacético al 0,1 % que contiene agua, Líquido B; ácido trifluoroacético al 0,1 % que contiene acetonitrilo.

Gradiente: 0 min. (Líquido A/Líquido B = 90/10), 11 min. (Líquido A/Líquido B = 20/80), 12 a 13,5 min. (Líquido A/Líquido B = 5/95).

Caudal: 40 ml/min.

Método de detección: UV 254 nm.

En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos de más adelante, el espectro de masas de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se midió mediante las siguientes dos condiciones.

#### Condición 1

Instrumento de medición: Agilent 2900 y Agilent 6150 de Agilent.

Columna: Acquity CSH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm de Waters.

Disolvente: Líquido A; ácido fórmico al 0,1% que contiene agua, Líquido B; ácido fórmico al 0,1 % que contiene acetonitrilo.

Gradiente: 0 min. (Líquido A/Líquido B = 80/20), 1,2 a 1,4 min. (Líquido A/Líquido B = 1/99).

Caudal: 0,8 ml/min.

Método de detección: UV 254 nm.

Método de ionización: Método de ionización por electro impacto (ESI: Ionización por electrospray).

#### Condición 2

## ES 2 613 663 T3

Instrumento de medición: LCMS-2010EV de SHIMADZU.

Columna: Shim-pack XR-ODS 2,2  $\mu$ m 2,0 mmI.D. x 30 mm de SHIMADZU.

Disolvente: Líquido A; ácido fórmico al 0,1% que contiene agua, Líquido B; ácido fórmico al 0,1 % que contiene acetonitrilo.

5 Gradiente: 0 min. (Líquido A/Líquido B = 90/10), 1 min. (Líquido A/Líquido B = 60/40), 2 min. (Líquido A/Líquido B = 0/100), 2,5 min (Líquido A/Líquido B = 0/100).

Caudal: 0,6 ml/min.

Método de detección: UV 254 nm.

10 Método de ionización: Método de ionización por electro impacto (ESI: Ionización por electrospray) e Ionización Química por Presión Atmosférica (APCI: *Atmospheric Pressure Chemical Ionization*).

En los ejemplos de Referencia y Ejemplos de más adelante, el espectro de masas (MS) se midió bajo las siguientes condiciones.

15 Instrumento de medición de MS: LCMS-2010EV de SHIMADZU o Platform LC de Micromass.

En los ejemplos de más adelante, el análisis de los compuestos racémicos se puede llevar a cabo mediante una cualquiera de las siguientes 13 condiciones.

20 Condición 1

Instrumento de medición: Agilent 1100 de Agilent.

Columna: CHIRALPAK AD-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm x 250 mm).

Caudal: 1,0 ml/min.

25 Fase móvil: Hexano/etanol = 30/70.

Condición 2

Instrumento de medición: Waters 2695 y 2998 de Waters.

30 Columna: CHIRALPAK IB (Daicel Corporation, 4,6 mm x 250 mm).

Caudal: 1,0 ml/min.

Fase móvil: Hexano/etanol = 90/10.

Condición 3

35

Instrumento de medición: Waters 2695 y 2998 de Waters.

Columna: CHIRALPAK IB (Daicel Corporation, 4,6 mm x 250 mm).

Caudal: 1,0 ml/min.

Fase móvil: Hexano/2-propanol = 30/70.

40

Condición 4

Instrumento de medición: Agilent 1100 de Agilent.

Columna: CHIRALPAK AD-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm x 150 mm).

45 Caudal: 1,0 ml/min

Fase móvil: Hexano/etanol = 20/80.

Condición 5

50 Instrumento de medición: Agilent 1100 de Agilent.

Columna: CHIRALPAK IB-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm x 150 mm).

Caudal: 1,0 ml/min.

Fase móvil: Hexano/etanol = 50/50.

55 Condición 6

Instrumento de medición: Waters 996 y 2795 de Waters.

Columna: CHIRALPAK AD-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm x 150 mm).

Caudal: 1,0 ml/min.

60 Fase móvil: Hexano/2-propanol = 0/100.

Condición 7

Instrumento de medición: Agilent 1100 de Agilent.

65 Columna: CHIRALPAK IB-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm x 150 mm).

Caudal: 1,0 ml/min.

Fase móvil: Hexano/etanol = 70/30.

Condición 8

- 5 Instrumento de medición: Waters 996 y 2795 de Waters.  
 Columna: CHIRALPAK IB-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm x 150 mm).  
 Caudal: 1,0 ml/min.  
 Fase móvil: Hexano/2-propanol = 30/70.

10 Condición 9

- Instrumento de medición: Agilent 1100 de Agilent.  
 Columna: CHIRALPAK AD-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm x 150 mm).  
 Caudal: 1,0 ml/min.  
 15 Fase móvil: Hexano/etanol = 30/70.

Condición 10

- Instrumento de medición: Agilent 1100 de Agilent.  
 20 Columna: CHIRALPAK IB-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm x 150 mm).  
 Caudal: 1,0 ml/min.  
 Fase móvil: Hexano/etanol = 90/10.

Condición 11

- 25 Instrumento de medición: Agilent 1100 de Agilent.  
 Columna: CHIRALPAK IB-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm x 150 mm).  
 Caudal: 1,0 ml/min.  
 Fase móvil: Hexano/etanol = 80/20.

30

Condición 12

- Instrumento de medición: Waters 996 y 2795 de Waters.  
 Columna: CHIRALPAK ID-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm x 150 mm).  
 35 Caudal: 1,0 ml/min.  
 Fase móvil: Hexano/2-propanol = 50/50.

Condición 13

- 40 Instrumento de medición: Waters 996 y 2795 de Waters.  
 Columna: CHIRALPAK IA-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm x 150 mm).  
 Caudal: 1,0 ml/min.  
 Fase móvil: Hexano/2-propanol = 20/80.

- 45 En los Ejemplos de más adelante, se midió el análisis de rotación óptica bajo las siguientes condiciones.

Instrumento de medición: JASCO P-2300 de JASCO.

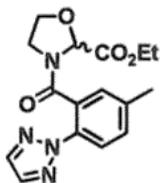
- 50 En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos de más adelante, se usó Initiator (Biotage AB) como sintetizador por microondas.

En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos de más adelante, los compuestos se nombraron de acuerdo con ACD/Name (ACD/Labs 12.01, Advanced Chemistry Development Inc.).

- 55 En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos, los siguientes términos y reactivos se muestran tal como sigue.  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (sulfato de sodio anhidro), MgSO<sub>4</sub> (sulfato de magnesio anhidro), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de cesio), NaHCO<sub>3</sub> (bicarbonato de sodio), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), DMF (N,N-dimetilformamida), NMP (N-metil-2-pirrolidona), EtOAc (acetato de etilo), CHCl<sub>3</sub> (cloroformo), HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio], DIPEA (N,N-diisopropiletilamina), TEA (triethylamina), MsCl (cloruro de metanosulfonilo), NaBH<sub>4</sub> (borohidruro de sodio), LiBH<sub>4</sub> (borohidruro de litio).
- 60

Ejemplo de Referencia 1: ( $\pm$ )-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazolidina-2-carboxilato de etilo

[Fórmula 12]



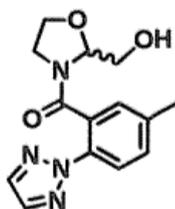
5

Se añadieron tamiz molecular 4A activado (200 g) y 2-aminoetanol (4,0 ml, 66,1 mmol) a una solución de glioxilato de etilo (tipo polímero, una solución de tolueno al 47 %) (13,4 ml, 63,5 ml) en  $\text{CHCl}_3$  (260 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El tamiz molecular 4A se separó por filtración a través de Celite® y, a continuación, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo claro. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,4 ml, 19,8 mmol) a una solución de ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (2,7 g, 13,2 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (130 ml) y se agitó a 75 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y, a continuación, el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso se separaron por destilación bajo presión reducida. Se añadió una solución de TEA (3,7 ml, 26,4 mmol) y el aceite amarillo claro obtenido en la reacción anterior en  $\text{CHCl}_3$  (30 ml) a una solución del residuo obtenido en  $\text{CHCl}_3$  (100 ml) bajo enfriamiento con agua con hielo, y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con  $\text{CHCl}_3$ . La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 150 g, hexano/EtOAc = 88/12 a 0/100) para obtener el compuesto del título (3,6 g) (aceite amarillo claro).  
MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 331  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25

Ejemplo de Referencia 2: ( $\pm$ )-[2-(Hidroximetil)-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

[Fórmula 13]

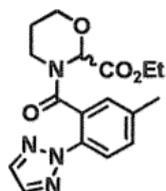


30 Se añadió gradualmente  $\text{NaBH}_4$  (4,6 g, 121 mmol) a una solución de ( $\pm$ )-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazolidina-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (4,0 g, 12,1 mmol) en MeOH (60 ml) bajo enfriamiento con agua con hielo y se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, que se extrajo con  $\text{CHCl}_3$ . La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 100 g, hexano/EtOAc = 88/12 a 0/100) para obtener el compuesto del título (3,6 g) (aceite incoloro).  
MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 289  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40

Ejemplo de Referencia 3: ( $\pm$ )-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinano-2-carboxilato de etilo

[Fórmula 14]



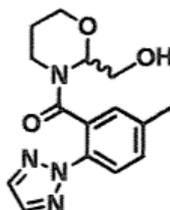
45

Usando glioxilato de etilo (tipo polímero, una solución de tolueno al 47 %) (4,3 ml, 20,4 mmol), 3-aminopropan-1-ol (1,6 ml, 20,4 mmol) y ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (1,0 g, 4,9 mmol), se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 1 para obtener el compuesto del título (1,3 g) (sólido incoloro). MS (ESI pos.) m/z: 367 [M+Na]<sup>+</sup>.

5

Ejemplo de Referencia 4: (±)-[2-(Hidroximetil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

[Fórmula 15]



10

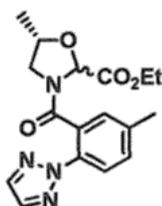
Se añadió una solución de LiBH<sub>4</sub> en THF (0,97 ml, 2,9 mmol) a una solución de (±)-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinano-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (0,50 g, 1,5 mmol) en THF (5 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa de orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 25 g, hexano/EtOAc = 88/12 a 0/100) para obtener el compuesto del título (0,34 g) (aceite incoloro). MS (ESI pos.) m/z: 303 [M+H]<sup>+</sup>.

15

20

Ejemplo de Referencia 5: (2RS,5S)-5-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazolidina-2-carboxilato de etilo

[Fórmula 16]



25

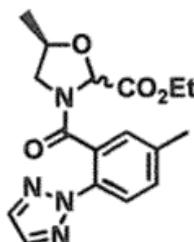
Usando glioxilato de etilo (tipo polímero, una solución de tolueno al 47 %) (0,5 ml, 2,4 mmol), (2S)-1-aminopropan-2-ol (0,18 ml, 2,4 mmol) y ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (0,20 g, 0,98 mmol), se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 1 para obtener el compuesto del título (0,1 g) (aceite incoloro). MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 345 [M+H]<sup>+</sup>.

30

Ejemplo de Referencia 6: (2RS,5R)-5-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazolidina-2-carboxilato de etilo

35

[Fórmula 17]



40

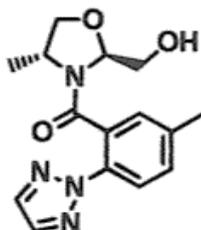
Usando glioxilato de etilo (tipo polímero, una solución de tolueno al 47 %) (0,50 ml, 2,4 mmol), (2R)-1-aminopropan-2-ol (0,18 ml, 2,4 mmol) y ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (0,20 g, 0,98 mmol), se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 1 para obtener el compuesto del título (0,14 g) (aceite

incoloro).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 345 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Ejemplo de Referencia 7: [(2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

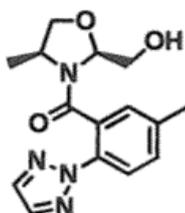
[Fórmula 18]



10 Usando glioxilato de etilo (tipo polímero, una solución de tolueno al 47 %) (2,0 ml, 9,5 mmol), (2R)-2-aminopropan-1-ol (0,73 ml, 9,5 mmol) y ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (1,0 g, 4,9 mmol), se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 1 para obtener una mezcla de diastereómero de (2RS,4R)-4-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazolidina-2-carboxilato de etilo. La mezcla de diastereómero obtenida  
15 se purificó por cromatografía en capa fina (1 mm, hexano/EtOAc = 66/34) para obtener (2S,4R)-4-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazolidina-2-carboxilato de etilo (aceite incoloro). Usando el aceite incoloro obtenido como materia prima, se lleva a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 4 para obtener el compuesto del título (0,041 g) (aceite incoloro).  
20 MS (ESI pos.) m/z: 303 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Ejemplo de Referencia 8: [(2S,4S)-2-(Hidroximetil)-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

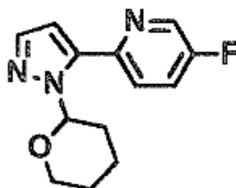
[Fórmula 19]



30 Usando glioxilato de etilo (tipo polímero, una solución de tolueno al 47 %) (2,0 ml, 9,5 mmol), (2S)-2-aminopropan-1-ol (0,73 ml, 9,5 mmol) y ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (1,0 g, 4,9 mmol), se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 1 para obtener una mezcla de diastereómero de (2RS,4S)-4-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazolidina-2-carboxilato de etilo. La mezcla de diastereómero obtenida se purificó por cromatografía en capa fina (1 mm, hexano/EtOAc = 66/34) para obtener (2S,4S)-4-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazolidina-2-carboxilato de etilo (aceite incoloro). Usando el aceite incoloro  
35 obtenido como materia prima, se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 4 para obtener el compuesto del título (0,19 g) (sólido incoloro). MS (ESI pos.) m/z: 303 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 9: 5-Fluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridina

[Fórmula 20]

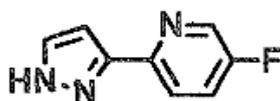


40

Se añadió una solución acuosa 2M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,49 l, 0,99 mol) a una solución mezclada de 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (100,5 g, 0,36 mol), 2-bromo-5-fluoropiridina (56,5 g, 0,33 mol), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (38,0 g, 32,6 mmol) en etanol (300 ml) y tolueno (300 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación, se añadieron a la misma agua y EtOAc, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO<sub>4</sub>, a continuación, el agente desecante se separó por filtración, después, se añadió gel de sílice NH (400 g) al mismo, y la mezcla resultante se agitó durante 15 horas. La mezcla se filtró a través de gel de sílice ácido (eluido con n-hexano:AcOEt = 1:1 → AcOEt) y el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (100 g) (aceite amarillo claro).  
MS (ESI pos.) m/z: 248 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 10: 5-Fluoro-2-(1H-pirazol-3-il)piridina

15 [Fórmula 21]

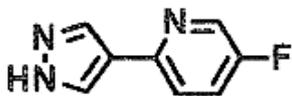


Se añadió una solución 4M de HCl-EtOAc (0,25 l, 0,96 mol) a una solución de 5-fluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridina obtenida en el Ejemplo de Referencia 9 (81,2 g, 0,33 mol) en metanol (250 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, a continuación, se añadió EtOAc (500 ml) al residuo, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación, se enfrió con hielo y, después, el precipitado se filtró y se secó para obtener un clorhidrato (sólido incoloro) del compuesto del título. Se añadieron agua (700 ml) y EtOAc (350 ml) al clorhidrato obtenido, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y, a continuación, se separó. La capa orgánica obtenida se extrajo con ácido clorhídrico 1,2 M (100 ml) tres veces. Las capas acuosas se combinaron y el pH se ajustó a 12 con una solución acuosa 8 M de NaOH y, a continuación, la capa orgánica se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica extraída se pasó a través de un ISOLUTE Phase Separator, y el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. Se añadió diisopropil éter (300 ml) al residuo obtenido, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación, se enfrió con hielo y, después, el precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (44,9 g) (sólido rosa claro).

MS (ESI pos.) m/z: 164 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Ejemplo de Referencia 11: 5-Fluoro-2-(1H-pirazol-4-il)piridina

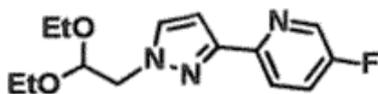
[Fórmula 22]



40 Se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5,5 g, 4,77 mmol) y una solución acuosa 2 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (71,6 ml, 0,14 mol) a una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (15,4 g, 52,5 mmol) y 2-bromo-5-fluoropiridina (8,4 g, 47,7 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml), a continuación, la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 horas y, después, a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO<sub>4</sub>, a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. Se añadió una cantidad pequeña de EtOAc al residuo obtenido y la mezcla resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (4,9 g) (sólido incoloro).  
MS (ESI pos.) m/z: 164 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 12: 2-[1-(2,2-Dietoxietil)-1H-pirazol-3-il]-5-fluoropiridina

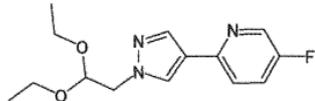
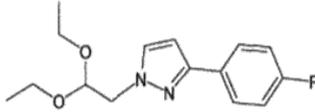
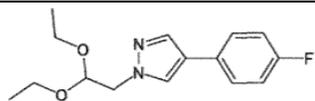
[Fórmula 23]



55

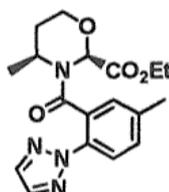
- Se mezclaron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (57,3 g, 0,18 mol) y 2-bromo-1,1-dietoxietano (11,5 ml, 76,2 mmol) con una solución de 5-fluoro-2-(1H-pirazol-3-il)piridina obtenida en el Ejemplo de Referencia 10 (11,7 g, 58,6 mmol) en DMF (195 ml), durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO<sub>4</sub>, a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 50 g, hexano/EtOAc = 88/12 a 35/65) para obtener el compuesto del título (8,2 g) (aceite incoloro). MS (ESI pos.) m/z: 280 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 Los Ejemplos de Referencia 13 a 15 se obtuvieron por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 12. La fórmula estructural, los nombres y datos de MS de los compuestos obtenidos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Nº Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	Nombre compuesto	MS (ESI pos.) m/z
Ejemplo de Referencia 13		2-[1-(2,2-dietoxietil)-1H-pirazol-4-il]-5-fluoropiridina	280 (M+H) <sup>+</sup>
Ejemplo de Referencia 14		1-(2,2-dietoxietil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol	205 (M+H) <sup>+</sup>
Ejemplo de Referencia 15		1-(2,2-dietoxietil)-4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol	205 (M+H) <sup>+</sup>

- 15 Ejemplo de Referencia 16: (2S,4S)-4-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinana-2-carboxilato de etilo

[Fórmula 24]

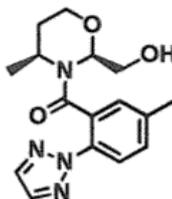


- 20 Se añadió gota a gota una solución de borano-THF en 0,9 mol/l (32,3 ml, 29,1 mmol) a una solución de ácido (3R)-3-aminobutanóico (1,0 g, 9,7 mmol) en THF (10 ml) bajo enfriamiento en un baño con hielo durante un periodo de 1 hora, y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se agitó más con calentamiento durante 6 horas. Se añadió metanol a la misma bajo enfriamiento en un baño con hielo, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. Usando el (3R)-3-aminobutan-1-ol obtenido, glioxilato de etilo (tipo polímero, una solución de tolueno al 47 %) (2,0 ml, 9,7 mmol) y ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (0,50 g, 2,5 mmol), se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 1 para obtener una mezcla de diastereómero (aceite incoloro). La mezcla de diastereómero obtenida se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 10 g, hexano/EtOAc = 90/10 a 0/100) para obtener el compuesto del título (0,37 g), que era un compuesto polar bajo (aceite incoloro). MS (ESI pos.) m/z: 359 [M+H]<sup>+</sup>.
- 25
- 30

Ejemplo de Referencia 17: [(2S,4S)-2-(Hidroximetil)-4-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

[Fórmula 25]

5



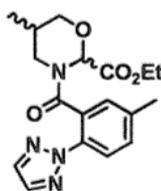
Usando (2S,4S)-4-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinan-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 16 (0,37 g, 1,0 mmol), se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 2 para obtener el compuesto del título (0,068 g) (sólido incoloro). MS (ESI pos.) m/z: 317 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Ejemplo de Referencia 18: (2RS,5RS)-5-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinan-2-carboxilato de etilo

15

[Fórmula 26]

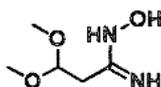


Usando 3-amino-2-metilpropan-1-ol (0,10 g, 1,1 mmol), glioxilato de etilo (tipo polímero, una solución de tolueno al 47 %) (2,0 ml, 9,7 mmol) y ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (0,5 g, 2,5 mmol), se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 1 para obtener el compuesto del título (0,13 g) (aceite incoloro). MS (ESI pos.) m/z: 359 [M+H]<sup>+</sup>.

20

25 Ejemplo de Referencia 19: N-Hidroxi-3,3-dimetoxipropanimidamida

[Fórmula 27]



30

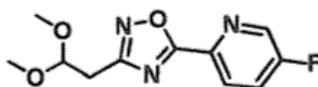
Se añadió NaHCO<sub>3</sub> (3,8 g, 45,6 mmol) a una solución de monohidrógeno de hidroxilamina (3,2 g, 45,6 mmol) en MeOH (70 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y, a continuación, se añadió gota a gota a la misma una solución de 3,3-dimetoxipropanonitrilo (5,0 g, 43,4 mmol) en MeOH (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente para separar por filtración la sal producida, y el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 100 g, CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 99/1 a 90/10) para obtener el compuesto del título (4,5 g) (aceite amarillo claro).

35

MS (ESI pos.) m/z: 171 [M+Na]<sup>+</sup>.

40 Ejemplo de Referencia 20: 2-[3-(2,2-dimetoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-fluoropiridina

[Fórmula 28]

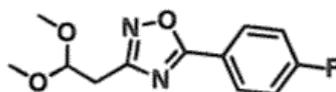


45

Se añadió una solución de N-hidroxi-3,3-dimetoxipropanimidamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 19 (1,0 g, 6,8 mmol) en DMF (3 ml) a una solución de ácido 5-fluoropiridin-2-carboxílico (1,0 g, 7,1 mmol) y carbonildiimidazol (1,3 g, 8,1 mmol) en DMF (4 ml), que se agitó durante 1 hora a 40 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 25 g, hexano/EtOAc = 75/25 a 0/100) para obtener el compuesto del título (1,2 g) (sólido incoloro). MS (ESI pos.) m/z: 254 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 21: 3-(2,2-Dimetoxietil)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol

[Fórmula 29]

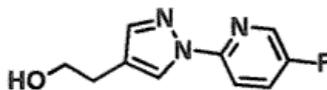


Usando N-hidroxi-3,3-dimetoxipropanimidamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 19 (1,0 g, 6,8 mmol) y ácido 4-fluorobenzoico (0,99 g, 7,1 mmol) como materias primas, se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 20 para obtener el compuesto del título (1,4 g) (aceite incoloro).

MS (ESI pos.) m/z: 253 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 22: 2-[1-(5-Fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]etanol

[Fórmula 30]

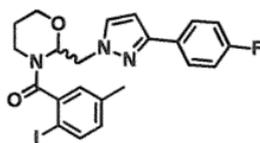


Se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,7 g, 17,8 mmol) a una solución de 2-(1H-pirazol-4-il)etanol (1,0 g, 8,9 mmol) y 2,5-difluoropiridina (0,89 ml, 9,8 mmol) en acetonitrilo (45 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar, a continuación, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 25 g, hexano/EtOAc = 90/10 a 30/70) para obtener el compuesto del título (0,63 g) (sólido incoloro).

MS (ESI pos.) m/z: 208 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 23: (±)-(2-([3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)(2-yodo-5-metilfenil)metanona

[Fórmula 31]



Se añadió TFA (0,42 ml, 5,7 mmol) a una solución de 1-(2,2-dietoxietil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 (0,16 g, 0,57 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (3 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 6 horas a 35 °C. Se añadió más TFA (0,14 ml, 0,19 mmol) a la misma, y la mezcla se agitó durante 6 horas a 35 °C. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación, se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a continuación, el agente secante se separó por filtración. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener un aceite incoloro. Se añadieron tamiz molecular 4A activado (0,60 g) y 3-aminopropan-1-ol (0,044 ml, 0,57 mmol) a una solución del aceite incoloro obtenido en CHCl<sub>3</sub> (3 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El tamiz molecular 4A se separó por filtración a través de Celite® y, a continuación, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo claro. Se añadió una solución de TEA (0,20 ml, 1,4 mmol) y el aceite amarillo claro obtenido en la reacción anterior en CHCl<sub>3</sub> (2 ml) a una solución de cloruro de 2-yodo-5-metilbenzoilo (0,19 g, 0,69

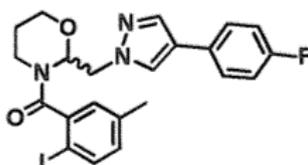
mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (5 ml) bajo enfriamiento con agua con hielo, y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con  $\text{CHCl}_3$ . La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida.

5 El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 50 g, hexano/EtOAc = 80/20 a 0/100) para obtener el compuesto del título (0,19 g) (aceite amarillo claro).

MS (ESI pos.) m/z: 506  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Ejemplo de Referencia 24:  $(\pm)$ -(2-[[4-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il)(2-yodo-5-metilfenil)metanona

[Fórmula 32]

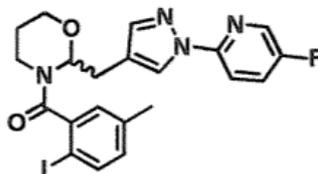


15 Usando 1-(2,2-dietoxietil)-4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (1,0 g, 3,6 mmol) como materia prima, se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 23 para obtener el compuesto del título (1,2 g) (aceite incoloro).

MS (ESI pos.) m/z: 506  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 Ejemplo de Referencia 25:  $(\pm)$ -(2-[[1-(5-Fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il)(2-yodo-5-metilfenil)metanona

[Fórmula 33]

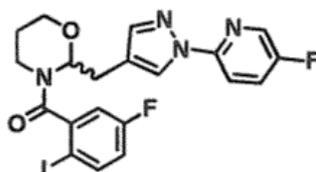


25 Se añadió ácido 2-iodoxibenzoico (0,50 g, 1,1 mmol) a una solución de 2-[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]etanol obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 (0,21 g, 1,0 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener un aceite incoloro. Usando el aceite incoloro obtenido como materia prima, se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 23 para obtener el compuesto del título (0,16 g) (aceite amarillo claro).

MS (ESI pos.) m/z: 507  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40 Ejemplo de Referencia 26:  $(\pm)$ -(5-Fluoro-2-iodofenil)(2-[[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il)metanona

[Fórmula 34]



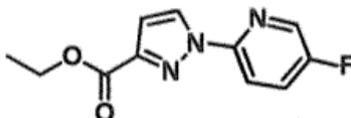
45 Usando 2-[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]etanol obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 (0,21 g, 1,0 mmol) y ácido 5-fluoro-2-iodobenzoico (0,16 g, 0,60 mmol), se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 25 para obtener el compuesto del título (0,15 g) (aceite amarillo claro).

MS (ESI pos.) m/z: 511 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 27: Etil-1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato

5

[Fórmula 35]

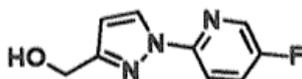


10 Se añadieron yoduro de cobre(I) (8,5 g, 44,6 mmol) rac-trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (28,1 ml, 178,4 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (116,2 g, 356,8 mmol) a una solución de etil-1H-pirazol-3-carboxilato (25,0 g, 178,4 mmol) y 2-bromo-5-fluoropiridina (47,1 g, 267,6 mmol) en DMF (300 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 7 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación, se añadieron a la misma agua y EtOAc, seguido de filtración a través de Celite®. La capa orgánica se sacó del filtrado, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a continuación, el agente desecante se separó por

15 filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 50 g, hexano/EtOAc = 70/30 a 0/100). El sólido obtenido se agitó y se lavó en hexano/EtOAc = 4/1 y se filtró para obtener el compuesto del título (29,0 g) (sólido incoloro).  
MS (ESI pos.) m/z: 236 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo de Referencia 28: [1-(5-Fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]metanol

[Fórmula 36]



25

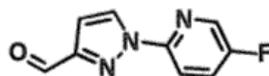
Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,01 mol/l solución de tolueno, 105,2 ml, 106,3 mmol) a una solución de etil-1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato obtenido en el Ejemplo de Referencia 27 (10,0 g, 42,5 mmol) en THF (50 ml) bajo enfriamiento a -78 °C, y después de la adición gota a gota la mezcla resultante se calentó a 0 °C y se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa de tartrato de potasio y sodio (sal de Rochelle) a la mezcla de

30 reacción bajo enfriamiento con hielo, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO<sub>4</sub>, a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (8,0 g) (sólido incoloro).  
MS (ESI pos.) m/z: 194 [M+H]<sup>+</sup>.

35

Ejemplo de Referencia 29: 1-(5-Fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-carbaldehído

[Fórmula 37]



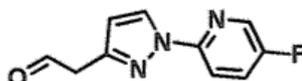
40

Se añadió dióxido de manganeso al 85 % (29,6 g, 0,34 mol) a una suspensión de [1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]metanol obtenido en el Ejemplo de Referencia 28 (8,0 g, 34,0 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (100 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, el sólido se lavó con CHCl<sub>3</sub>, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se lavó con dietiléter, y se filtró para obtener el

45 compuesto del título (5,3 g) (sólido marrón claro).  
MS (ESI pos.) m/z: 192 [M+H]<sup>+</sup>.

50 Ejemplo de Referencia 30: [1-(5-Fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]acetaldehído

[Fórmula 38]

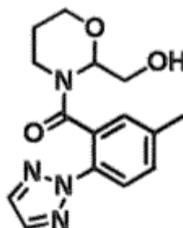


Se añadió n-butil-litio (2,6 mol/l solución de hexano, 6,3 ml, 16,5 mmol) a una solución de cloruro de metoximetiltriphenil fosfonio (5,4 g, 15,7 mmol) en THF (50 ml) bajo enfriamiento a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C, se añadió a la misma una solución de 1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-carbaldehído obtenido en el Ejemplo de Referencia 29 (1,5 g, 7,9 mmol) y triamida hexametilfosfórica (0,5 ml) en THF (50 ml), la mezcla resultante se agitó durante 3 horas, a continuación, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron EtOAc y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio bajo enfriamiento en un baño con hielo y se agitaron para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener un aceite marrón. Al aceite marrón obtenido, se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico (1,2 mol/l, 10 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO<sub>4</sub>, a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 25 g, hexano/EtOAc = 80/20 a 20/80) para obtener el compuesto del título (1,0 g) (aceite amarillo claro).

MS (ESI pos.) m/z: 206 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 31: [2-(Hidroximetil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

[Fórmula 39]



Se añadieron para-toluenosulfonato de piridinio (0,14 g, 0,57 mol) y (S)-5-ail-2-oxabicyclo[3.3.0]oct-8-eno (1,0 g, 6,9 mmol) a una solución de (±)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 4 (1,7 g, 5,7 mmol) en tolueno (29 ml) y se agitaron a una temperatura de baño de aceite de 70 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación, se añadió a la misma una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 160 g, hexano/EtOAc = 75/25 a 40/60) para obtener el compuesto polar bajo (0,89 g) de 2 tipos de mezclas de diastereómeros (sólidos incoloros). Se añadió monohidrato de ácido tosílico (0,075 g, 0,4 mmol) a una solución del diastereómero sólido incoloro obtenido en MeOH (40 ml), la mezcla resultante se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 10 g, hexano/EtOAc = 75/25 a 0/100), (KP-NH 10 g, hexano/EtOAc = 75/25 a 0/100) para obtener el compuesto del título (0,58 g, 94 % ee) (aceite incoloro). La pureza óptica se analizó basándose en las condiciones del compuesto racémico descritas anteriormente (condición 10, Rt<sup>1</sup> = 10,2 min. Rt<sup>2</sup> = 11,6 min) para obtener un exceso del compuesto que tiene un corto tiempo de retención relativo (Rt<sup>1</sup> = 10,2 min).

MS (ESI pos.) m/z: 303 [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto del título alternativamente se puede sintetizar mediante un método diferente tal como sigue.

Se añadió lipasa derivada del páncreas de cerdo (9,5 mg, nombre comercial Lipase del páncreas porcino Tipo II, fabricado por SIGMA Chemical Company) a una solución de (±)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 4 (1,0 mg, 0,0033 mmol), acetato de vinilo (0,05 ml) y t-butil metil éter (1 ml) y se removió con agitación en un vial de tornillo a 35 °C a 250 rpm durante 24 horas. La solución de reacción se filtró usando EKICRODISK 13CR (fabricado por Pall Corporation). El filtrado se concentró bajo presión reducida, el residuo obtenido se analizó por HPLC bajo la anterior condición 10 de análisis de compuesto, y se obtuvieron acetato de {3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinan-2-il}metilo (54,5 %, 81,2 % ee, compuestos con mayor tiempo de retención de Rt<sup>1</sup> = 7,3 min, Rt<sup>2</sup> = 8,9 min estaban en exceso, aceite incoloro) y el compuesto del título (45,5 %, >99,9 % ee, compuestos con menor tiempo de retención de Rt<sup>1</sup> = 10,2 min, Rt<sup>2</sup> = 11,6 min estaban en exceso, aceite incoloro).

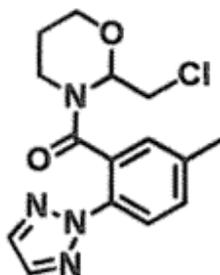
MS (ESI pos.) m/z: 303 [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto del título alternativamente se puede sintetizar mediante un método diferente tal como sigue.

Se añadieron ( $\pm$ )-[2-(hidroximetil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 4 (0,36 g, 1,2 mmol), carbonato de potasio (0,16 g, 1,2 mmol) y cloruro de benzóilo (0,069 g, 0,59 mmol) a una solución de metanosulfato de trifluorocobre(II) (0,013 g, 0,040 mmol) y (R,R)-2,2'-isopropilideno-bis(4-fenil-2-oxazolona) (0,012 g, 0,040 mmol) en THF (1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con  $\text{CHCl}_3$ . La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 10 g, hexano/EtOAc = 75/25 a 0/100) para obtener metil{3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinan-2-il}benzoato (0,16 g, 55 % ee) (aceite incoloro). Se analizó la pureza óptica basándose en las condiciones de análisis de compuesto racémico anteriormente descritas (condición 10,  $R_t^1 = 6,9$  min,  $R_t^2 = 7,9$  min) para obtener un exceso del compuesto que tiene un tiempo de retención relativo corto ( $R_t^1 = 6,9$  min). Se añadió carbonato de potasio (0,010 g, 0,074 mmol) a una solución del aceite incoloro obtenido (0,020 g, 0,049 mmol) en MeOH (0,5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 10 g, hexano/EtOAc = 75/25 a 0/100) para obtener el compuesto del título (0,011 g, 55 % ee) (aceite incoloro). Se analizó la pureza óptica basándose en las condiciones de análisis de compuesto racémico anteriormente descritas (condición 10,  $R_t^1 = 10,2$  min,  $R_t^2 = 11,6$  min) para obtener un exceso del compuesto que tiene un tiempo de retención relativo corto ( $R_t^1 = 10,2$  min). MS (ESI pos.) m/z: 303 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 32: [2-(Clorometil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil] metanona

[Fórmula 40]

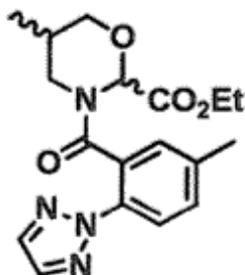


Se añadió MsCl (0,54 ml, 7,0 mmol) a una solución de [2-(hidroximetil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 31 (1,8 g, 5,8 mmol, 86,3 % ee) y TEA (1,2 ml, 8,7 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (30 ml) bajo enfriamiento con agua con hielo. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y, a continuación, se agitó durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con  $\text{CHCl}_3$ . La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 10 g, hexano/EtOAc = 88/12 a 0/100). Se añadió EtOAc (10 ml) al residuo obtenido, la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos bajo enfriamiento en un baño con hielo, y el sólido se filtró para obtener el compuesto del título (0,81 g, 84,2 % ee) (sólido incoloro). La pureza óptica se analizó basándose en las condiciones de análisis de compuesto racémico anteriormente descritas (condición 12,  $R_t^1 = 7,7$  min,  $R_t^2 = 11,9$  min) para obtener el compuesto que contiene un exceso del compuesto que tiene un tiempo de retención relativo largo ( $R_t^2 = 11,9$  min). MS (ESI pos.) m/z: 321 [M+H]<sup>+</sup>.

45

Ejemplo de Referencia 33: (2RS,5SR)-5-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinan-2-carboxilato de etilo

[Fórmula 41]



5

Se añadió carbonato de potasio (7,4 g, 53,8 mmol) a una solución de (2RS,5SR)-5-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinano-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 (2,1 g, 6,0 mmol) en etanol (60 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 7 horas a 75 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación, se añadió agua a la misma, y el disolvente se concentró bajo presión reducida, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 120 g, hexano/EtOAc = 90/10 a 30/70) para obtener el compuesto del título (0,72 g) (aceite incoloro).

10

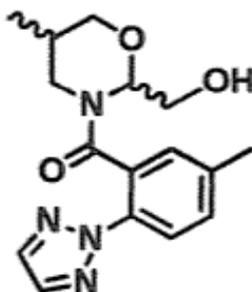
MS (ESI pos.) m/z: 359 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Ejemplo de Referencia 34: [(2RS,5SR)-2-(Hidroximetil)-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

20

[Fórmula 42]



Usando (2RS,5SR)-5-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinano-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 33 (0,72 g, 2,0 mmol) como materia prima, se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 2 para obtener el compuesto del título (0,59 g) (aceite incoloro).

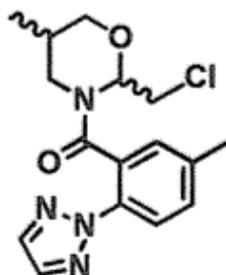
25

MS (ESI pos.) m/z: 317 [M+H]<sup>+</sup>.

30

Ejemplo de Referencia 35: (2RS,5SR)-[2-(clorometil)-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

[Fórmula 43]



5

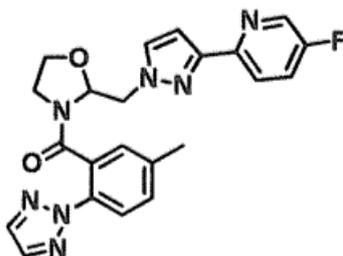
Usando [(2RS,5SR)-2-(hidroximetil)-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 34 (0,59 g, 1,9 mmol) como materia prima, se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 32 para obtener el compuesto del título (0,52 g) (aceite incoloro).

10 MS (ESI pos.) m/z: 335 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 1: (-)-(2-[[3-(5-Fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

15

[Fórmula 44]



Se añadió MsCl (0,55 ml, 7,1 mmol) a una solución de [2-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 2 (1,7 g, 5,9 mmol) y TEA (1,2 ml, 8,8 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (30 ml) bajo enfriamiento con agua con hielo, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con agua con hielo, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 50 g, hexano/EtOAc = 88/12 a 0/100) para obtener metil{3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazolidin-2-il}metanosulfonato (aceite amarillo claro). Se añadieron 5-fluoro-2-(1H-pirazol-3-il)piridina (1,3 g, 8,1 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,8 g, 14,7 mmol) a una solución del aceite amarillo claro obtenido en DMF (30 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas a una temperatura de baño de aceite de 90 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con EtOAc, y el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 150 g, hexano/EtOAc = 88/12 a 0/100) para obtener la mezcla racémica del compuesto del título (1,2 g) (aceite amarillo claro). La mezcla racémica obtenida se dividió usando una columna semipreparativa basándose en las condiciones de análisis de compuesto racémico anteriormente descritas (condición 1, Rt<sup>1</sup> = 3,6 min, Rt<sup>2</sup> = 7,0 min) para obtener el compuesto del título (0,39 g) (sólido incoloro) que tiene un tiempo de retención relativo corto (Rt<sup>1</sup> = 3,6 min).

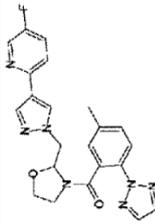
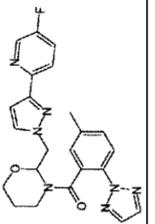
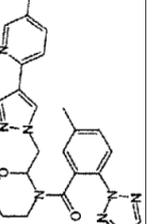
30 Tiempo de retención de LCMS: 0,90 min.

MS (ESI pos.) m/z: 434 [M+H]<sup>+</sup>.

35 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -71,0 (c = 0,0994, CHCl<sub>3</sub>).

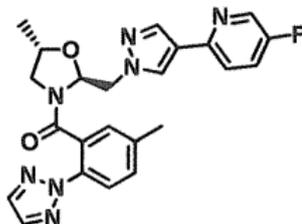
40 Los Ejemplos 2 a 4 se obtuvieron por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1. La fórmula estructural, los nombres, datos de LCMS y rotación óptica específica de los compuestos obtenidos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Nº Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre compuesto	MS (ESI pos.) m/z	Tiempo de retención LCMS (min)	Condición análisis compuesto racémico Tiempo de retención (min)	Rotación óptica específica
Ejemplo 2		(-)-(2-([4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	434 (M+H) <sup>+</sup>	0,86	Condición 2 Rt <sup>1</sup> = 13,4	[α] <sub>D</sub> <sup>22</sup> = -92,0 (c = 0,105, CHCl <sub>3</sub> )
Ejemplo 3		(-)-(2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	448 (M+H) <sup>+</sup>	0,89	Condición 9 Rt <sup>1</sup> = 4,3	[α] <sub>D</sub> <sup>27</sup> = -33,2 (c = 0,102, CHCl <sub>3</sub> )
Ejemplo 4		(-)-(2-([4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	448 (M+H) <sup>+</sup>	0,85	Condición 3 Rt <sup>1</sup> = 7,4	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -31,8 (c = 0,0998, CHCl <sub>3</sub> )

Ejemplo 5: (-)-[(2S,5S)-2-[[4-(5-Fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-5-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

[Fórmula 45]



5

Usando (2R,5S)-5-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazolidina-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 (0,11 g, 0,33 mmol) como materia prima, se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 2 para obtener la mezcla de diastereómero de [2-(hidroximetil)-5-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona (aceite incoloro). La mezcla de diastereómero obtenida se purificó por cromatografía en capa fina (1 mm, hexano/EtOAc = 50/50) para obtener [(2S,5S)-2-(hidroximetil)-5-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona (aceite incoloro). Se añadió MsCl (0,011 ml, 0,15 mmol) a una solución de [(2S,5S)-2-(hidroximetil)-5-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtenida (30,2 mg, 0,10 mmol) y TEA (0,021 ml, 0,15 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (0,8 ml) bajo enfriamiento con agua con hielo y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con agua con hielo, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. Se añadieron 5-fluoro-2-(1H-pirazol-4-il)piridina (0,033 g, 0,20 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,065 g, 0,20 mmol) a una solución del residuo obtenido (0,5 ml). La mezcla resultante se hizo reaccionar durante 1 hora a 120 °C bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>, el extracto se pasó a través de un ISOLUTE Phase Separator, y el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por HPLC para obtener el compuesto del título (0,020 g) (aceite incoloro).

Tiempo de retención de LCMS: 0,92 min.

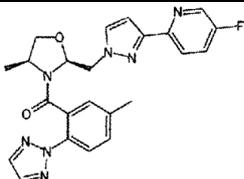
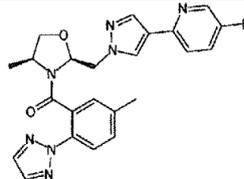
MS (ESI pos.) m/z: 448 [M+H]<sup>+</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -80,4 (c = 0,0828, CHCl<sub>3</sub>).

Los Ejemplos 6 a 10 se obtuvieron por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5. La fórmula estructural, los nombres, datos de LCMS y rotación óptica específica de los compuestos obtenidos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

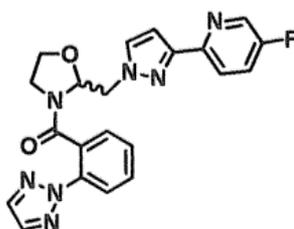
Nº Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre compuesto	MS (ESI pos.) m/z	Tiempo retención LCMS (min)	Rotación óptica específica
Ejemplo 6		(-)-[(2S,5R)-2-[[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-5-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	448 (M+H) <sup>+</sup>	0,94	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -130 (c = 0,074, CHCl <sub>3</sub> )
Ejemplo 7		[(2S,4R)-2-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	448 (M+H) <sup>+</sup>	0,95	-
Ejemplo 8		[(2S,4R)-2-[[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	448 (M+H) <sup>+</sup>	0,91	-

Nº Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre compuesto	MS (ESI pos.) m/z	Tiempo retención LCMS (min)	Rotación óptica específica
Ejemplo 9		(-)-[(2S,4S)-2-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil] metanona	448 (M+H) <sup>+</sup>	0,98	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -23,2 (c = 0,10, CHCl <sub>3</sub> )
Ejemplo 10		(-)-[(2S,4S)-2-[[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil] metanona	448 (M+H) <sup>+</sup>	0,94	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -22,8 (c = 0,095, CHCl <sub>3</sub> )

Ejemplo 11: (±)-(2-[[3-(5-Fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il)[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

5

[Fórmula 46]



Se añadió TFA (6,4 ml, 85,9 mmol) a una solución de 2-[1-(2,2-dietoxietil)-1H-pirazol-3-il]-5-fluoropiridina obtenida en el Ejemplo de Referencia 12 (4,0 g, 14,3 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (72 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 6 horas a 35 °C. Se añadió más TFA (6,4 ml, 85,9 mmol) a la misma, y la mezcla se agitó durante 3 horas a 35 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación, se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO<sub>4</sub> y, a continuación, el agente desecante se separó por filtración. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener [3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetaldehído (aceite incoloro). Se añadieron tamiz molecular activado 4A (29 g) y 2-aminoetanol (1,1 ml, 14,3 mmol) a una solución de 3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetaldehído en CHCl<sub>3</sub> (36 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. El tamiz molecular 4A se separó por filtración a través de Celite® y, a continuación, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener un aceite incoloro. Se añadieron DIPEA (0,21 ml, 1,2 mmol) y HATU (0,16 g, 0,48 mmol) a una solución del aceite incoloro obtenido (0,10 g, 0,40 mmol) y ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (76 mg, 0,40 mmol) en DMF (0,4 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por HPLC para obtener el compuesto del título (40,8 mg) (sólido incoloro).  
 Tiempo de retención de LCMS: 0,83 min.  
 MS (ESI pos.) m/z: 420 [M+H]<sup>+</sup>.

Los Ejemplos 12 a 38 se obtuvieron por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 11. Los Ejemplos 26 a 32 y los Ejemplos 34 a 38 se dividieron ópticamente por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1. La fórmula estructural, los nombres, datos de LCMS y rotación óptica específica de los compuestos obtenidos se muestran en las Tablas 4-1 a 4-4.

30

Tabla 4-1

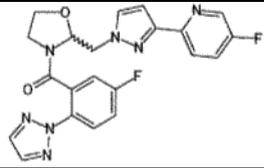
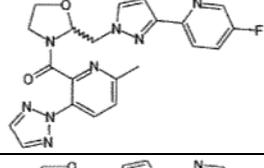
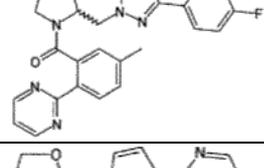
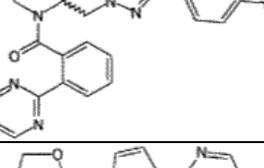
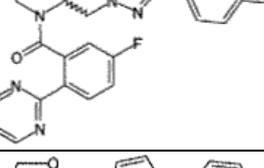
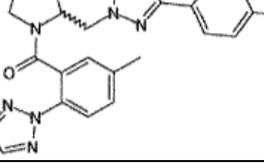
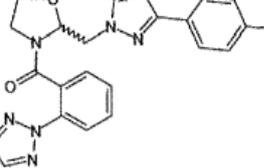
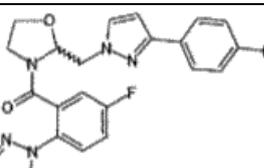
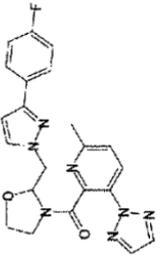
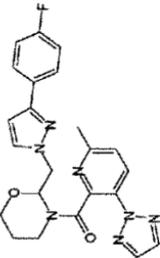
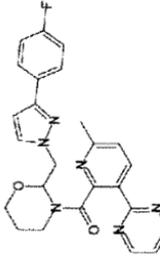
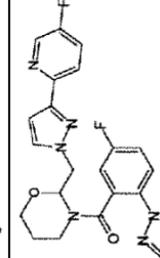
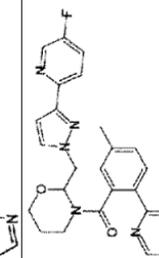
Nº Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre compuesto	MS (ESI pos.) m/z	Tiempo de retención LCMS (min)
Ejemplo 12		(±)-(2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	438 (M+H) <sup>+</sup>	0,87
Ejemplo 13		(±)-(2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona	435 (M+H) <sup>+</sup>	0,78
Ejemplo 14		(±)-2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona	445 (M+H) <sup>+</sup>	0,88
Ejemplo 15		(±)-(2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona	431 (M+H) <sup>+</sup>	0,81
Ejemplo 16		(±)-(2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona	449 (M+H) <sup>+</sup>	0,85
Ejemplo 17		(±)-(2-([3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	443 (M+H) <sup>+</sup>	1,04
Ejemplo 18		(±)-(2-([3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	419 (M+H) <sup>+</sup>	0,98

Tabla 4-2

Nº Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre compuesto	MS (ESI pos.) m/z	Tiempo de retención LCMS (min)
Ejemplo 19		(±)-(2-([3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	437 (M+H) <sup>+</sup>	1,01

Nº Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre compuesto	MS (ESI pos.) m/z	Tiempo de retención LCMS (min)
Ejemplo 20		(±)-(2-([3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona	444 (M+H) <sup>+</sup>	1,01
Ejemplo 21		(±)-(2-([3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona	448 (M+H) <sup>+</sup>	0,99
Ejemplo 22		(±)-(2-([4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	433 (M+H) <sup>+</sup>	1,00
Ejemplo 23		(±)-(2-([4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona	434 (M+H) <sup>+</sup>	0,90
Ejemplo 24		(±)-(2-([4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona	444 (M+H) <sup>+</sup>	0,97
Ejemplo 25		(±)-(2-([4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona	448 (M+H) <sup>+</sup>	0,96
Ejemplo 33		(±)-(2-([5-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona	461 (M+H) <sup>+</sup>	0,79

Tabla 4-3

Nº Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre compuesto	MS (ESI pos.) m/z	Tiempo de retención LCMS (min)	Condición análisis compuesto racémico Tiempo de retención (min)	Rotación óptica específica
Ejemplo 26		(-)-(2-([3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona	434 (M+H) <sup>+</sup>	0,94	Condición 1 Rt <sup>1</sup> = 3,8	[α] <sub>D</sub> <sup>27</sup> = -156,4 (c = 0,0954, CHCl <sub>3</sub> )
Ejemplo 27		(-)-(2-([3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona	448 (M+H) <sup>+</sup>	0,94	Condición 1 Rt <sup>1</sup> = 4,3	[α] <sub>D</sub> <sup>27</sup> = -71,0 (c = 0,0230, CHCl <sub>3</sub> )
Ejemplo 28		(-)-(2-([3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]metanona	459 (M+H) <sup>+</sup>	0,91	Condición 1 Rt <sup>1</sup> = 4,5	[α] <sub>D</sub> <sup>27</sup> = -25,1 (c = 0,0666, CHCl <sub>3</sub> )
Ejemplo 29		(-)-(2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	452 (M+H) <sup>+</sup>	0,87	Condición 1 Rt <sup>1</sup> = 4,5	[α] <sub>D</sub> <sup>27</sup> = -36,3 (c = 0,0560, CHCl <sub>3</sub> )
Ejemplo 30		(-)-(2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	459 (M+H) <sup>+</sup>	0,86	Condición 1 Rt <sup>1</sup> = 4,2	[α] <sub>D</sub> <sup>28</sup> = -32,5 (c = 0,0684, CHCl <sub>3</sub> )

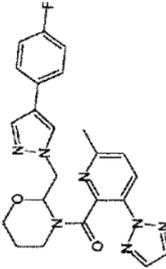
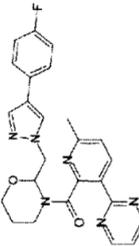
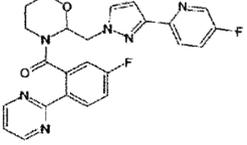
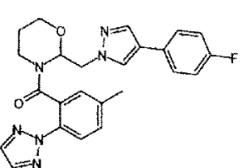
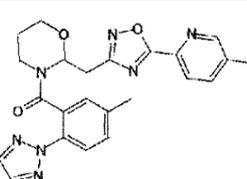
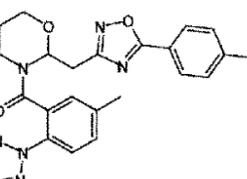
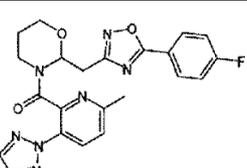
Nº Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre compuesto	MS (ESI pos.) m/z	Tiempo de retención LCMS (min)	Condición análisis compuesto racémico Tiempo de retención (min)	Rotación óptica específica
Ejemplo 31		(-)-(2-[[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il][6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona	448 (M+H) <sup>+</sup>	0,91	Condición 3 Rt <sup>1</sup> = 7,0	[α] <sub>D</sub> <sup>27</sup> = -19,8 (c = 0,116, CHCl <sub>3</sub> )
Ejemplo 32		(-)-(2-[[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il][6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]metanona	459 (M+H) <sup>+</sup>	0,88	Condición 3 Rt <sup>1</sup> = 7,5	[α] <sub>D</sub> <sup>27</sup> = -10,9 (c = 0,101, CHCl <sub>3</sub> )

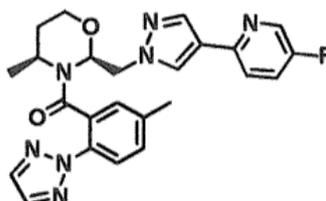
Tabla 4-4

Nº Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre compuesto	MS (ESI pos.) m/z	Tiempo de retención LCMS (min)	Condición análisis compuesto racémico Tiempo de retención (min)	Rotación óptica específica
Ejemplo 34		(-)-[2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il][5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona	463 (M+H) <sup>+</sup>	0,85	Condición 4 Rt <sup>1</sup> = 3,7	[α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> = -36,6 (c = 0,0898, CHCl <sub>3</sub> )
Ejemplo 35		(-)-[2-([4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	447 (M+H) <sup>+</sup>	0,99	Condición 5 Rt <sup>1</sup> = 5,9	[α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> = -30,6 (c = 0,0968, CHCl <sub>3</sub> ) (c = 0,0968, CHCl <sub>3</sub> )
Ejemplo 36		(-)-[2-([5-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	450 (M+H) <sup>+</sup>	0,89	Condición 6 Rt <sup>1</sup> = 11,8	[α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> = -31,4 (c = 0,0786, CHCl <sub>3</sub> )
Ejemplo 37		(-)-[2-([5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	449 (M+H) <sup>+</sup>	1,0	Condición 6 Rt <sup>2</sup> = 13,7	[α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> = -35,8 (c = 0,193, CHCl <sub>3</sub> )
Ejemplo 38		(-)-[2-([5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il][6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona	450 (M+H) <sup>+</sup>	0,93	Condición 6 Rt <sup>2</sup> = 12,8	[α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> = -4,91 (c = 0,101, CHCl <sub>3</sub> )

Ejemplo 39: [(2S,4S)-2-{[4-(5-Fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-4-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

5

[Fórmula 47]

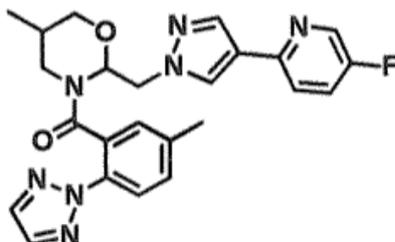


- 10 Se añadieron 5-fluoro-2-(1H-pirazol-4-il)piridina obtenida en el Ejemplo de Referencia 11 (0,040 g, 0,24 mmol) y cianometileno tributilfosforano (0,087 ml, 0,33 mmol) a una solución de [(2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 17 (0,070 g, 0,22 mmol) en tolueno (1 ml), y la mezcla resultante se agitó con calentamiento durante 3 horas a 100 °C. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (KP-NH 12 g, hexano/EtOAc = 80/20 a 0/100) (HP-Sil 10 g, hexano/EtOAc = 80/20 a 0/100) para obtener el compuesto del título (0,11 g) (aceite incoloro).
- 15

Tiempo de retención de LCMS: 0,96 min.  
MS (ESI pos.) m/z: 462 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 40: (-)-[(2S\*,5S\*)-2-[[4-(5-Fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

[Fórmula 48]

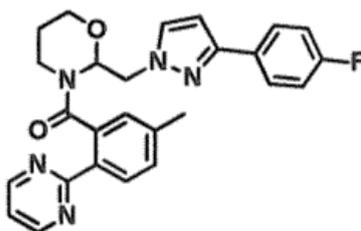


10 Usando (2RS,5RS)-5-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinan-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 (0,13 g, 0,36 mmol) como materia prima, se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 2 para obtener [(2RS,5RS)-2-(hidroximetil)-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona (0,098 g) (aceite incoloro). Usando el aceite incoloro obtenido (0,098 g, 0,31 mmol) y 15 5-fluoro-2-(1H-pirazol-4-il)piridina obtenida en el Ejemplo de Referencia 11 (0,056 g, 0,34 mmol) como materias primas, se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 39 para obtener la mezcla racémica del compuesto del título (0,11 g). La mezcla racémica obtenida se dividió usando una columna semipreparativa basándose en las condiciones de análisis de compuesto racémico anteriormente descritas (condición 7, Rt<sup>1</sup> = 4,3 min, Rt<sup>2</sup> = 4,8 min) para obtener el compuesto del título (0,44 g) que tiene un tiempo de retención relativo corto (Rt<sup>1</sup> = 4,3 min) (aceite incoloro).

20 Tiempo de retención de LCMS: 0,94 min.  
MS (ESI pos.) m/z: 462 [M+H]<sup>+</sup>.  
[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -44,1 (c = 0,0704, CHCl<sub>3</sub>).

25 Ejemplo 41: (-)-[2-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona

[Fórmula 49]



30 Se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,044 g, 0,04 mmol), yoduro de cobre (0,0070 g, 0,040 mmol) y fluoruro de cesio (0,12 g, 0,76 mmol) a una solución de (±)-2-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il(2-yodo-5-metilfenil)metanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 23 (0,19 g, 0,38 mmol) y (tributilstannanil)pirimidina (0,15 ml, 0,46 mmol) en tolueno (4 ml), y la mezcla resultante se agitó con calentamiento durante 0,5 horas a 130 °C bajo irradiación de microondas. Se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de fluoruro de potasio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el agente desecante se separó por filtración y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 10 g, hexano/EtOAc = 80/20 a 0/100) (KP-NH 12 g, hexano/EtOAc = 80/20 a 0/100) para obtener la mezcla racémica del compuesto del título (0,099 g) (aceite incoloro). La mezcla racémica se dividió usando una columna semipreparativa basándose en las condiciones de análisis de compuesto racémico anteriormente descritas (condición 4, Rt<sup>1</sup> = 3,9 min, Rt<sup>2</sup> = 13,7 min) para obtener el compuesto del título (0,036 g) que tiene un tiempo de retención relativo corto (Rt<sup>1</sup> = 3,9 min) (aceite incoloro).

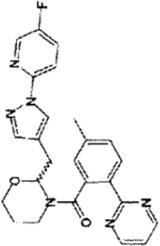
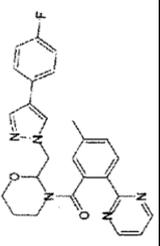
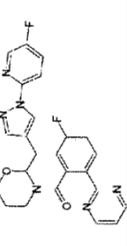
40 Tiempo de retención de LCMS: 1,0 min.

45 MS (ESI pos.) m/z: 458 [M+H]<sup>+</sup>.  
[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -34,1 (c = 0,0914, CHCl<sub>3</sub>).

Los Ejemplos 42 a 44 se obtuvieron por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 41. La fórmula estructural, los nombres, datos de LCMS y rotación óptica específica de los Ejemplos 42 a 44 se muestran en la Tabla 5.

50

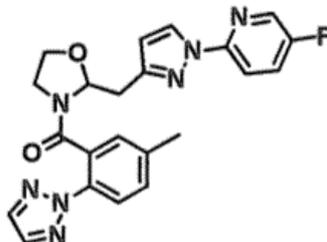
Tabla 5

Nº Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre compuesto	MS (ESI pos.) m/z	Tiempo de retención LCMS (min)	Condición análisis compuesto racémico Tiempo de retención (min)	Rotación óptica específica
Ejemplo 42		(±)-[2-([1-(5-fluoropiridin-2-yl)-1H-pirazol-4-yl]metil)-1,3-oxazinan-3-yl][5-metil-2-(pirimidin-2-yl)fenil]metanona	469 (M+H) <sup>+</sup>	0,94	-	-
Ejemplo 43		(-)-[2-([4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-yl]metil)-1,3-oxazinan-3-yl][5-metil-2-(pirimidin-2-yl)fenil]metanona	458 (M+H) <sup>+</sup>	0,97	Condición 8 Rt <sup>1</sup> = 5,6	[α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> = -28,2 (c = 0,0504, CHCl <sub>3</sub> )
Ejemplo 44		(-)-[2-([1-(5-fluoropiridin-2-yl)-1H-pirazol-4-yl]metil)-1,3-oxazinan-3-yl][5-fluoro-2-(pirimidin-2-yl)fenil]metanona	463 (M+H) <sup>+</sup>	0,92	Condición 5 Rt <sup>1</sup> = 19,5	[α] <sub>D</sub> <sup>23</sup> = -16,6 (c = 0,0123, CHCl <sub>3</sub> )

Ejemplo 45: (-)-[2-[[1-(5-Fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

[Fórmula 50]

5



Usando [1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]acetaldehído obtenido en el Ejemplo de Referencia 30 (0,80 g, 3,9 mmol), se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 11 para obtener la mezcla racémica (0,063 g) (sólido amarillo claro). La mezcla racémica obtenida se dividió usando una columna semipreparativa basándose en la condición de análisis de compuesto racémico anteriormente descrita (condición 9,  $R_t^1 = 4,6$  min,  $R_t^2 = 13,8$  min) para obtener el compuesto del título (0,017 g) (sólido incoloro) que tiene un tiempo de retención relativo corto ( $R_t^1 = 4,6$  min).

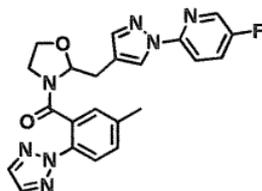
Tiempo de retención de LCMS: 1,0 min.

15 MS (ESI pos.) m/z: 434  $[M+H]^+$ .  
 $[\alpha]_D^{23} = -104,0$  (c = 0,0566,  $CHCl_3$ ).

Ejemplo 46: (-)-[2-[[1-(5-Fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

20

[Fórmula 51]



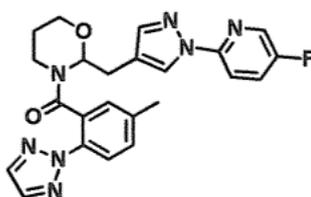
25 Usando 2-[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]etanol obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 (0,30 g, 1,5 mmol) como materia prima, se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 25 para obtener la mezcla racémica del compuesto del título (0,039 g) (aceite incoloro). La mezcla racémica obtenida se dividió usando una columna semipreparativa basándose en las condiciones de análisis de compuesto racémico anteriormente descritas (condición 2,  $R_t^1 = 16,3$  min,  $R_t^2 = 19,2$  min) para obtener el compuesto del título (0,0076 g) (sólido incoloro) que tiene un tiempo de retención relativo corto ( $R_t^1 = 16,3$  min).

30 Tiempo de retención de LCMS: 0,97 min.

MS (ESI pos.) m/z: 434  $[M+H]^+$ .  
 $[\alpha]_D^{23} = -80,9$  (c = 0,0478,  $CHCl_3$ ).

35 Ejemplo 47: (-)-[2-[[1-(5-Fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

[Fórmula 52]



40

Usando 2-[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]etanol obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 (0,30 g, 1,5 mmol) como materia prima, se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 25 para obtener la mezcla racémica del compuesto del título (0,19 g) (aceite incoloro). La mezcla racémica obtenida se dividió usando una columna semipreparativa basándose en la condición de análisis de compuesto racémico anteriormente descrita

45

(condición 11,  $Rt^1 = 9,9$  min,  $Rt^2 = 11,5$  min) para obtener el compuesto del título (0,0095 g) (sólido incoloro) que tiene un tiempo de retención relativo corto ( $Rt^1 = 9,9$  min).

Tiempo de retención de LCMS: 0,97 min.

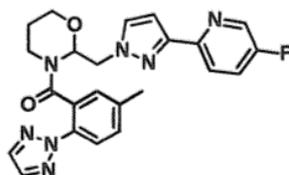
MS (ESI pos.) m/z: 448  $[M+H]^+$ .

5  $[\alpha]_D^{23} = -21,4$  ( $c = 0,109$ ,  $CHCl_3$ ).

Ejemplo 48: (-)-(2-([3-(5-Fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

10

[Fórmula 53]



15 Se añadió hidruro de sodio (55 %, 0,12 g, 2,7 mmol) a una solución de 5-fluoro-2-(1H-pirazol-3-il)piridina obtenida en el Ejemplo de Referencia 10 (0,36 g, 2,2 mmol) en DMF (9 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una solución de [2-(clorometil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 32 (0,79 g, 2,5 mmol, 84,2 % ee) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota a la misma. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 90 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con EtOAc.

20

La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con  $Na_2SO_4$ , a continuación, el agente desecante se separó por filtración y, después, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (HP-Sil 40 g, hexano/EtOAc = 70/30 a 0/100). Se añadió EtOH (10 ml) a la misma, la mezcla resultante se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento en un baño con hielo y, a continuación, se filtró para obtener el compuesto del título (0,60 g, >99,9 % ee, la misma estereoquímica que en el Ejemplo 3) (sólido incoloro). Se analizó la pureza óptica basándose en las condiciones de análisis de compuesto racémico anteriormente descritas (condición 9,  $Rt^1 = 4,3$  min,  $Rt^2 = 6,7$  min) para obtener un exceso del compuesto que tiene un tiempo de retención relativo corto ( $Rt^1 = 4,3$  min).

25

Tiempo de retención de LCMS: 0,90 min.

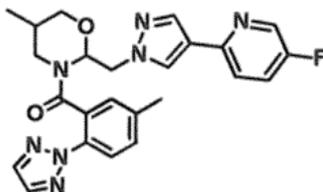
MS (ESI pos.) m/z: 448  $[M+H]^+$ .

30

Ejemplo 49: (-)-[(2S\*,5R\*)-2-([4-(5-Fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

35

[Fórmula 54]



40 Usando (2RS,5SR)-[2-(clorometil)-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtenida en el Ejemplo de Referencia 35 (0,52 g, 1,5 mmol) y 5-fluoro-2-(1H-pirazol-4-il)piridina obtenida en el Ejemplo de Referencia 11 (0,23 g, 1,4 mmol) se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 48 para obtener la mezcla racémica del compuesto del título (0,44 g). La mezcla racémica obtenida (0,070 g) se dividió usando una columna semipreparativa basándose en la condición de análisis de compuesto racémico anteriormente descrita (condición 13,  $Rt^1 = 6,6$  min,  $Rt^2 = 12,4$  min) para obtener el compuesto del título (0,030 g) que tiene un tiempo de retención relativo corto ( $Rt^1 = 16,3$  min) (aceite incoloro).

45

Tiempo de retención de LCMS: 0,95 min.

MS (ESI pos.) m/z: 462  $[M+H]^+$ .

$[\alpha]_D^{25} = -14,1$  ( $c = 0,0870$ ,  $CHCl_3$ ).

50

Ejemplo de Ensayo (medición de la actividad antagonista de orexina)

Se midieron las actividades antagonistas de los compuestos de ensayo sobre el receptor de orexina-1 humano (hOX1R) y el receptor de orexina-2 (hOX2R) modificando el método descrito en la bibliografía (Toshikatsu Okumura y col., *Biochemical and Biophysical Research Communications* 280, 976-981, 2001). Se sembraron células de ovario

de hámster chino (CHO) que a la fuerza expresan el hOX1R y hOX2R en una placa de fondo claro Black de 96 pocillos (Nunc) a 20.000 células por pocillo, que se cultivaron en medio F-12 de Ham que contenía aminoácidos no esenciales MEM 0,1 M, 0,5 mg/ml de G418, suero bovino fetal al 10 % (todo de Invitrogen) durante 16 horas bajo las condiciones de 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. Después de retirar el medio, se añadió 100 µl de 0,5 µM Fluo-4AM éster (Dojin) en un tampón de ensayo (HEPES 25 mM (Dojin), solución de sal equilibrada de Hank (Invitrogen), albúmina de suero bovino al 0,1 %, probenecid 2.5 mM, 200 µg/ml de Amaranth (todo de Sigma-Aldrich), pH 7,4) y las células se incubaron durante 60 minutos a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. Después de retirar el tampón de ensayo que contenía fluo-3AM éster, el compuesto de ensayo se dividió en dimetil sulfoxido hasta ser 10 mM y se diluyó con el tampón de ensayo, 150 µl de los cuales se añadieron e incubaron durante 30 minutos.

El péptido ligando, en el cual 2 aminoácidos de la orexina-A humana están sustituidos (Pyr-Pro-Leu-Pro-Asp-Ala-Cys-Arg-Gln-Lys-Thr-Ala-Ser-Cys-Arg-Leu-Tyr-Glu-Leu-Leu-His-Gly-Ala-Gly-Asn-His-Ala-Ala-Gly-Ile-Leu-Thr-Leu-NH<sub>2</sub>; Peptide Institute, Inc.), se diluyó con un tampón de ensayo para dar la concentración final de 300 pM para hOX1R y 3 nM para hOX2R, y se añadió 50 µl de la solución ligando para comenzar la reacción. Se midió la intensidad de fluorescencia en cada pocillo en la reacción cada segundo durante 3 minutos usando el *Functional Drug Screening System* (FDSS; Hamamatsu Photonics K.K.), y la actividad antagonista se determinó usando la intensidad de fluorescencia máxima como indicador de la concentración de Ca<sup>2+</sup> intracelular. La actividad antagonista del compuesto de ensayo se calculó cuando la intensidad de fluorescencia de los pocillos a los que solamente se añadía el tampón de dilución era del 100 % y la intensidad de fluorescencia de los pocillos a los que se añadía el tampón que contenía no ligando o compuesto era del 0 %, y la concentración de inhibición al 50 % (valor de IC<sub>50</sub>) se determinó a partir de las intensidades de fluorescencia cuando se añadían las diversas concentraciones de los compuestos.

Los valores de IC<sub>50</sub> de los compuestos de la presente invención se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Nº Ejemplo	Valor IC <sub>50</sub>		Nº Ejemplo	Valor IC <sub>50</sub>	
	OX1 (nM)	OX2 (nM)		OX1 (nM)	OX2 (nM)
1	4,9	18,5	25	98,6	107,0
2	14,3	18,6	26	21,7	59,1
3	0,7	1,2	27	0,9	3,0
4	9,6	3,2	28	2,4	4,0
5	86,0	11,5	29	3,2	1,2
6	27,5	9,8	30	2,6	3,0
7	7,2	54,9	31	10,9	7,3
8	60,9	460,1	32	34,4	22,6
9	23,4	41,5	33	3593,0	4544,3
10	200,6	273,4	34	2,2	6,2
11	17,5	252,0	35	0,8	1,0
12	19,5	170,9	36	3,8	6,9
13	121,0	251,4	37	1,1	1,7
14	9,7	9,5	38	2,1	7,3
15	16,9	224,8	39	81,2	46,6
16	28,9	71,7	40	8,3	1,4
17	5,1	46,7	41	1,0	1,0
18	26,4	192,2	42	17,2	20,4
19	76,8	232,7	43	2,6	3,2
20	12,3	100,8	44	60,4	51,8
21	30,2	234,1	45	2,7	12,1
22	2,4	2,4	46	31,9	38,7
23	96,3	112,4	47	3,4	3,6
24	34,6	26,7	49	0,8	7,7

#### Aplicabilidad industrial

Se verificó que los compuestos de la presente invención tienen las actividades antagonistas del receptor de OX. Por tanto, los compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como

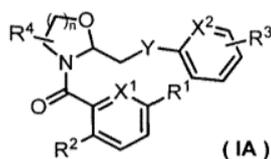
fármaco terapéutico o preventivo para enfermedades reguladas por las actividades antagonistas del receptor de OX tales como trastorno del sueño, depresión, trastorno de ansiedad, trastorno de pánico, esquizofrenia, dependencia de drogas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastorno alimenticio, dolor de cabeza, migraña, dolor, enfermedad gastrointestinal, epilepsia, inflamación, enfermedad inmunológica, enfermedad endocrina e hipertensión.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (IA)

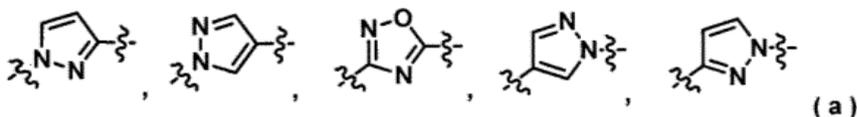
5 [Fórmula 1]



en donde,

10  $X^1$  y  $X^2$  son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno o fórmula CH;  
 $Y$  representa cualquiera de las estructuras en el siguiente grupo de fórmula (a):

15 [Fórmula 2]



$n$  representa 1 o 2;

20  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^2$  representa un grupo triazolilo, un grupo piridilo o un grupo pirimidinilo;

$R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , en donde el grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y

$R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

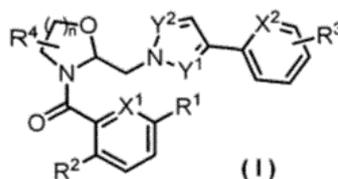
2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde, en la fórmula anterior (IA),

30  $R^2$  es un grupo triazolilo o un grupo pirimidinilo; y  
 $R^3$  es un átomo de halógeno.

3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, en donde, en la fórmula anterior (IA),  $n$  es 2.

35 4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 representado por la fórmula (I):

40 [Fórmula 3]



en donde,

45  $X^1$  y  $X^2$  son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno o fórmula CH;  
 uno cualquiera de  $Y^1$  y  $Y^2$  representa un átomo de nitrógeno, y el otro representa CH;  
 $n$  representa 1 o 2;  
 $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ;  
 $R^2$  representa un grupo triazolilo, un grupo piridilo o un grupo pirimidinilo;

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, en donde el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y  
R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 4, en donde, en la fórmula anterior (I),

10 R<sup>2</sup> es un grupo triazolilo o un grupo pirimidinilo; y  
R<sup>3</sup> es un átomo de halógeno.

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 4 o 5, en donde, en la fórmula anterior (I), n es 2.

15 7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, el cual es una especie o una mezcla de dos o más especies seleccionadas entre:

20 (-)-(2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
(-)-(2-([4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
(-)-(2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
25 (-)-(2-([4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
(-)-[(2S,5S)-2-([4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-5-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
(-)-[(2S,5R)-2-([4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-5-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
30 [(2S,4R)-2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
(-)-[(2S,4S)-2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
(±)-2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,  
(±)-2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il][5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,  
35 (±)-2-([4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
(±)-2-([4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
(±)-2-([4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,  
(-)-(2-([3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona,  
40 (-)-(2-([3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona,  
(-)-(2-([3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]metanona,  
(-)-(2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
(-)-(2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
45 (-)-(2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,  
(-)-(2-([4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona,  
(-)-(2-([4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]metanona,  
(-)-2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il][5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,  
(-)-2-([4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
50 (-)-2-([5-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
(-)-2-([5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
(-)-2-([5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona,  
[(2S,4S)-2-([4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-4-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
55 (-)-[(2S\*,5S\*)-2-([4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
(-)-2-([3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,  
(±)-2-([1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,  
60 (-)-2-([4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,  
(-)-2-([1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il][5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,  
(-)-2-([1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
(-)-2-([1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,  
65 (-)-2-([1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

y

(-)-[(2S\*,5R\*)-2-[[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona.

- 5 8. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, como un principio activo.
9. Un fármaco que contiene el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 como principio activo para su uso en la terapia o prevención de una enfermedad tal como trastorno del sueño, depresión, trastorno de ansiedad, trastorno de pánico, esquizofrenia, dependencia de drogas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastorno alimenticio, dolor de cabeza, migraña, dolor, enfermedad gastrointestinal, epilepsia, inflamación, enfermedad inmunológica, enfermedad endocrina o hipertensión.
- 10