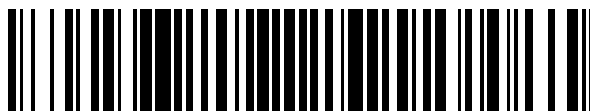


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 006**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01)	A61P 25/18	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
C07D 413/04	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 417/04	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
A61K 31/421	(2006.01)		
A61K 31/427	(2006.01)		
A61K 31/437	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2012 PCT/EP2012/065140**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2013 WO13017657**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2012 E 12741022 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2739615**

54 Título: **Fenil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il-metanonas y uso de las mismas como un medicamento**

30 Prioridad:

03.08.2011 EP 11176468

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

10.07.2017

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**GIOVANNINI, RICCARDO;
BERTANI, BARBARA;
FERRARA, MARCO;
LINGARD, IAIN;
MAZZAFERRO, ROCCO y
ROSENBROCK, HOLGER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

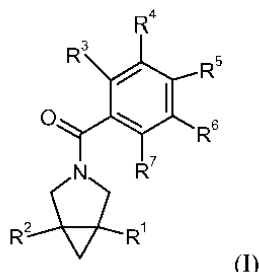
ES 2 623 006 T3

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

Fenil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il-metanonas y uso de las mismas como un medicamento

5 Las presentes invenciones se refieren a fenil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il-metanonas sustituidas de fórmula general (I)



10 en la que:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son según se describen en el presente documento o sales de los mismos, preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

15 La invención también se refiere a la elaboración de dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según la fórmula general (I), y a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de diversas afecciones tales como afecciones relativas a los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, así como a deterioros cognitivos relacionados con la esquizofrenia, con la enfermedad de Alzheimer y con otros trastornos neurológicos y psiquiátricos. Los compuestos de la invención según la fórmula general (I) muestran propiedades inhibitoras del transportador de glicina 1 (GlyT1).

20 Otro sujeto de la presente invención concierne a intermedios para la elaboración de compuestos de la invención farmacéuticamente activos.

25 Antecedentes de la invención

Una visión general del papel de los inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT1) para el tratamiento de enfermedades puede tomarse, por ejemplo, a partir del documento WO2010/086251. Este papel de los inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT1) es aplicable también para la presente invención. En la siguiente sección, que está escrita en cursiva, se mencionan a las páginas 1 a 4 del documento WO2010/0862 en parte, literalmente o modificadas, y siempre que se consideren apropiados se añaden detalles adicionales, que son conocidos en la materia, con objeto de proporcionar una información sobre los antecedentes del estado de la técnica para la presente invención:

35 *La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica progresiva y devastadora, caracterizada por síntomas positivos episódicos tales como delirios, alucinaciones, trastornos del pensamiento y psicosis, y síntomas negativos persistentes tales como un afecto mermado, una atención deteriorada y un abandono sociológico, y deterioros cognitivos (Lewis DA y Lieberman JA, 2000, Neuron, 28: 325-33). Durante décadas la investigación se ha centrado en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica" que ha dado lugar a intervenciones terapéuticas que implican el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg RJ y Aubrey KR., 2001, Ej. Opin. Ther. Targets, 5 (4): 507-518; Nakazato A y Okuyama S, et al., 2000, Ej. Opin. Ther. Patents, 10 (1): 75-98). Sin embargo, esta metodología farmacológica no trata de forma eficaz los síntomas negativos y cognitivos, que son los mejores factores pronóstico del resultado funcional (Sharma T., 1999, Br. J. Psychiatry, 174 (supl. 28): 44-51).*

40 *A mediados de los años 60 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia basado en la acción psicoticomimética causada por el bloqueo del sistema del glutamato por parte de compuestos como la fenciclidina (PCP) y los agentes relacionados (por ejemplo, ketamina), que son antagonistas no competitivos del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA). De forma interesante, en voluntarios sanos, la acción psicoticomimética inducida por la PCP incorpora síntomas positivos y negativos, así como una disfunción cognitiva, que por lo tanto, se parece mucho a la esquizofrenia de los pacientes (Javitt DC et al., 1999, Biol. Psychiatry, 45: 668-679; véase también Jentsch y Roth, 1999, Neuropsychopharmacology 20: 201-225. Por lo tanto, el aumento en la neurotransmisión del receptor de NMDA en el sistema nervioso central ofrece una oportunidad para el desarrollo de nuevas metodologías de tratamiento de la esquizofrenia, y también de otras enfermedades neurológicas y psiquiátricas relacionadas con el receptor del NMDA y/o con una disfunción glutamatérgica. El receptor del NMDA es un canal iónico operado por ligando formado por una combinación de dos subunidades NR1 y dos NR2, y requiere la unión concomitante de glutamato en la subunidad NR2 y de glicina como coagonista en la subunidad NR1 para ser activado (Johnson y Ascher, 1987, Nature 325: 529-531). Mientras que el glutamato es liberado de una forma dependiente de la actividad desde las terminales sinápticas,*

la glicina está presente aparentemente a un nivel más constante y parece modular/controlar la respuesta del receptor frente al glutamato. Una de las formas más eficaces de controlar las concentraciones sinápticas de la neurotransmisión es influir en su recaptación en las sinapsis. En áreas del prosencéfalo tales como la corteza prefrontal y frontal, el hipocampo, el estriado y el tálamo, se ha demostrado que la glicina es necesaria para la actividad glutamatérgica del receptor de NMDA, y que modula la neurotransmisión excitatoria dependiente del receptor de NMDA (Johnson y Ascher, 1987, Nature 325: 529-531; Danysz y Parsons, 1998, Pharmacol. Rev. 50: 597-664). La capacidad de la glicina de modular la neurotransmisión mediada por el receptor de NMDA sugiere que la manipulación farmacológica de la glicina sináptica podría resultar eficaz en el tratamiento de las afecciones que implican una hipofunción del receptor de NMDA, tales como la esquizofrenia. Por lo tanto, una estrategia para mejorar la actividad del receptor de NMDA es elevar la concentración de glicina en el microentorno local de los receptores sinápticos de NMDA mediante la inhibición del GlyT1 (Bergeron R. et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 95: 15730-15734). De hecho, algunos estudios clínicos con agonistas directos del sitio de glicina D-serina, y un prototipo de inhibidor del GlyT1, la sarcosina, que aumenta la glicina en la hendidura sináptica, han mostrado una cierta eficacia en el tratamiento de los síntomas negativos, y en menor grado, de los síntomas positivos y cognitivos de la esquizofrenia (Tsai et al., 2004, Biol. Psychiatry 44: 1081-1089; Lane et al., 2005, Biol. Psychiatry 63: 9-12). Recientemente se ha informado de una eficacia clínica con respecto a los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia para el inhibidor del GlyT1 RG1678 ensayado en un ensayo en fase clínica II como tratamiento complementario de otros antipsicóticos comercializados (Umbricht et al., 2011, Schizophr. Bull. 37 (Supl.1): 324).

Se ha notificado eficacia en varias pruebas con modelos animales para los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, así como en varias tareas de memoria, en la bibliografía, para diferentes inhibidores del GlyT1. Con más detalle, se demostró que los inhibidores selectivos del GlyT1 SSR504734 y SSR103800 eran eficaces en dos modelos para actividad antipsicótica, es decir, la reversión de la hiperlocomoción inducida por un antagonista del receptor del NMDA y la inhibición del pre-pulso, unos modelos bien conocidos de síntomas positivos de la esquizofrenia (Depoortere et al., 2005, Neuropsychopharmacology 30: 1963-1985; Boulay et al., 2008, Pharmacol. Biochem. Behav. 91: 47-58). Con respecto a los síntomas negativos, se ha demostrado que el SSR504734 aumenta la dopamina en la corteza prefrontal, un modelo mecanístico in vivo para los síntomas negativos en la esquizofrenia (Depoortere et al., 2005, Neuropsychopharmacology 30: 1963-1985). Con respecto a la mejora en la memoria, ambos inhibidores del GlyT1 eran eficaces en la prueba de reconocimiento social (Depoortere et al., 2005, Neuropsychopharmacology 30: 1963-1985; Boulay et al., 2008, Pharmacol. Biochem. Behav. 91: 47-58). Se demostró que otro inhibidor del GlyT1, el NFPS, era activo en el reconocimiento de objetos y en la prueba de reconocimiento social con respecto a la reversión de los defectos cognitivos inducidos por MK-801 (Karasawa et al., 2008, Behav. Brain Res. 186: 78-83; Shimazaki et al., 2010, Psychopharmacology 209: 263-270). Además, puede demostrarse un efecto de mejora en la potenciación a largo plazo en cortes de hipocampo, demostrando el NFPS que la inhibición del GlyT1 conduce a un fortalecimiento de la plasticidad sináptica que es crucial para la formación de la memoria a nivel celular (Kinney et al., 2003, J. Neurosci. 23: 7586-7591). De hecho, la neurotransmisión por glutamato, en particular la actividad del receptor del NMDA, juega un papel crítico en la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria, de tal forma que parece que los receptores de NMDA sirven como un interruptor graduado para la activación del umbral de la plasticidad sináptica y la formación de la memoria (Bliss TV y Collingridge GL, 1993, Nature, 361: 31-39). Además, se ha demostrado que los inhibidores del GlyT1 son eficaces en modelos animales de depresión, ansiedad y sueño, tales como estrés crónico leve, llamadas de distrés por ultrasonidos en cachorros de rata y un aumento en la latencia del sueño paradójico (Depoortere et al., 2005, Neuropsychopharmacology 30: 1963-1985).

Se han clonado dos genes distintos de transportadores de la glicina (GlyT1 y GlyT2) a partir del cerebro de mamífero, que dan lugar a dos transportadores con una homología en la secuencia de aminoácidos del -50 %. El GlyT1 presenta cuatro isoformas que surgen de un empalme alternativo y de un uso del promotor alternativo (Ia, Ib, Ic y Id). Únicamente se han encontrado dos de estas isoformas en el cerebro de roedor (GlyT1a y GlyT1b). El GlyT2 también presenta un cierto grado de heterogeneidad. Se han identificado dos isoformas del GlyT2 (2a y 2b) en cerebros de roedores. Se sabe que el GlyT1 está localizado en el SNC y en algunos tejidos periféricos, mientras que el GlyT2 es específico del SNC, principalmente en el rombencéfalo y la médula espinal (Zafra et al., 1995, J. Neurosci. 15: 3952-3969). El GlyT1 es expresado en la glía y en las neuronas, y se encuentra que está localizado en las sinapsis glutamatérgicas (Cubelos et al., 2005, Cereb. Cortex 15: 448-459).

Los inhibidores del transportador de glicina son adecuados para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos. La mayoría de los estados patológicos implicados son psicosis, esquizofrenia (Armer RE y Miller DJ, 2001, Ej. Opin. Ther. Patents 11: 563-572), trastornos psicóticos del estado de ánimo tales como trastorno depresivo mayor grave, trastornos del estado de ánimo relacionados con trastornos psicóticos tales como manía aguda o depresión, relacionados con trastornos bipolares y con trastornos del estado de ánimo, relacionados con la esquizofrenia, (Pralong ET et al., 2002, Prog. Neuro-biol., 67: 173-202), trastornos del espectro autista (Carlsson ML, 1998, J. Neural Trans. 105: 525-535), trastornos cognitivos tales como demencias, incluyendo la demencia relacionada con la edad y la demencia senil del tipo Alzheimer, trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, trastornos por déficit de atención y dolor (Armer RE y Miller DJ, 2001, Ej. Opin. Ther. Patents, 11: 563-572).

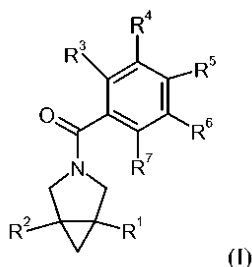
Por lo tanto, un aumento en la activación de los receptores de NMDA a través de la inhibición del GlyT1 puede dar lugar a agentes que traten la psicosis, la esquizofrenia (síntomas positivos, negativos y cognitivos), la demencia y otras enfermedades en las que están deteriorados los procesos cognitivos, tales como trastornos por déficit de atención, la enfermedad de Alzheimer u otros trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Todos estos conceptos que se benefician médicamente de la inhibición del GlyT1 son de gran interés, en particular con respecto al deterioro cognitivo relacionado con la enfermedad de Alzheimer o con la esquizofrenia.

5 El documento WO2005/037216 desvela inhibidores del transportador de glicina que contienen una fracción 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano.

Breve resumen de la invención

Las presentes invenciones se refieren a fenil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il-metanonas sustituidas de fórmula general (I)



10 en la que

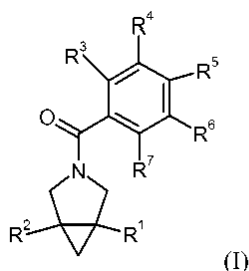
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son según se describen en el presente documento o sales de los mismos, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

15 La invención también se refiere a la elaboración de dichos compuestos activos, a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según la fórmula general (I), y a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de varias afecciones tales como afecciones relativas a los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, así como los deterioros cognitivos relacionados con la esquizofrenia, con la enfermedad de Alzheimer y con otros trastornos
20 neurológicos y psiquiátricos.

El uso comprende la elaboración de los medicamentos para el tratamiento de las correspondientes enfermedades.

Descripción detallada de la invención

25 Las presentes invenciones se refieren a fenil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il-metanonas sustituidas de fórmula general (I)



30 en la que

R^1 se define según una definición seleccionada entre un grupo de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} ,
 R^2 se define según una definición seleccionada entre un grupo de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} ,
 R^3 se define según una definición seleccionada entre un grupo de R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} ,
 R^4 se define según la definición R^{4a} ;

o R^3 y R^4 se definen conjuntamente según la definición $R^{3/4}$ que se selecciona entre el grupo de $R^{3/4a}$, $R^{3/4b}$ y $R^{3/4c}$;

R^5 se define según la definición R^{5a} ;

R^6 se define según una definición seleccionada entre un grupo de R^{6a} , R^{6b} y R^{6c} ;

R^7 se define según la definición R^{7a} ;

o uno de los pares a) R^6 y R^7 o b) R^6 y R^5 se definen conjuntamente según la definición $R^{5/6/7}$ que se selecciona entre el grupo de $R^{5/6/7a}$ y $R^{5/6/7b}$; y siempre que sea apropiado, las sales, preferentemente las sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

Definiciones de los sustituyentes según la fórmula general (I)

Definiciones de R¹

5 R^{1a}: R¹ se selecciona entre el grupo de

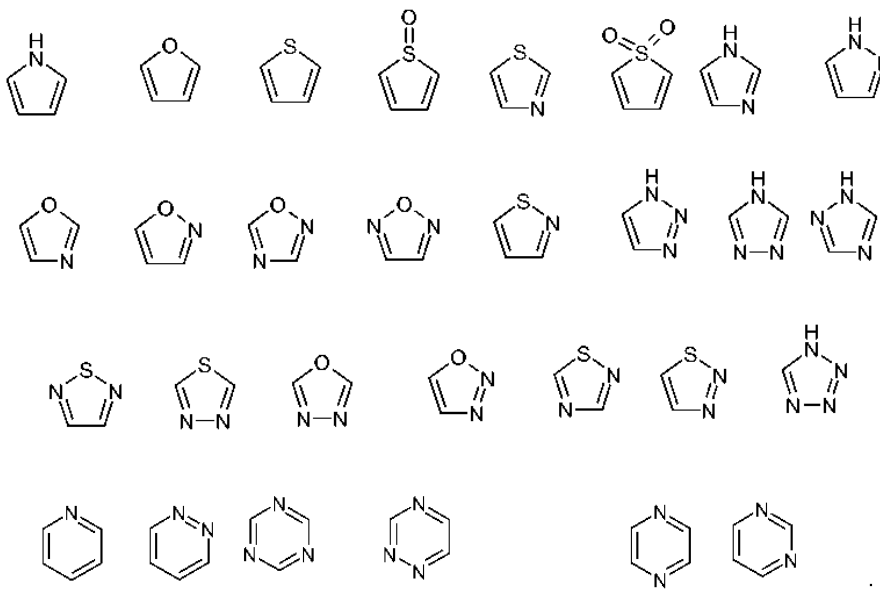
- a) heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo de O, N y S(O)_r,
 b) heterocicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 5 o 6 miembros, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo de O, N y S(O)_r, y
 c) heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo de O, N y S(O)_r,

15 en los que r es 0, 1 o 2;

en los que cada uno de dichos grupos a), b) y c) está opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-O-, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, cicloalquilo C₃₋₆- y cicloalquilo C₃₋₆-O-, y en el caso de que un sustituyente esté unido a un átomo de nitrógeno de un anillo, dicho sustituyente se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-CO-, cicloalquilo C₃₋₆- y cicloalquilo C₃₋₆-CO-,

25 y en los que cada uno de dichos sustituyentes alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-O-, alquilo C₁₋₄-CO-, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, cicloalquilo C₃₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-CO- o cicloalquilo C₃₋₆-O- puede estar sustituido por 1 o más sustituyentes independientemente entre sí entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CN;

Algunos ejemplos de los heteroarilos de 5 o 6 miembros según el grupo a) de la anterior definición R^{1a} son:

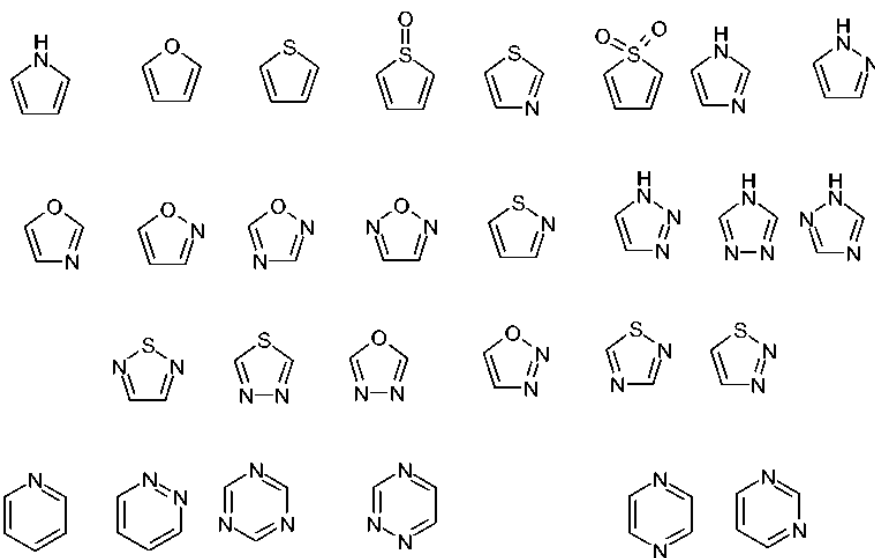


30 R^{1b}: R¹ es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo de O, N o S,

35 en los que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de alquilo C₁₋₂-, alquilo C₁₋₂-O-, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, ciclopropil-, ciclobutil-, ciclopropil-O- y ciclobutil-O-, y en el caso de que un sustituyente esté unido a un átomo de nitrógeno de un anillo, dicho sustituyente se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₂- y alquilo C₁₋₂-CO-,

40 y en los que cada uno de dichos sustituyentes alquilo C₁₋₂-, alquilo C₁₋₂-O-, alquilo C₁₋₂-CO-, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, ciclopropil- o ciclopropil-O- puede estar sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CN, preferentemente flúor;

Algunos ejemplos de los heteroarilos de 5 o 6 miembros según el grupo a) de la anterior definición R^{1b} son:



5 R^{1c} : R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que se selecciona entre el grupo de oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazoilo, piridinilo y pirimidinilo,

10 en los que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de alquilo C_{1-2} -, alquilo C_{1-2} -O-, ciclopropil- y ciclopropil-O-, y en el caso de sea un sustituyente de un átomo de nitrógeno de un anillo, dicho sustituyente se selecciona entre el grupo de alquilo C_{1-2} - y alquilo C_{1-2} -CO-,

15 y en los que cada uno de dichos sustituyentes alquilo C_{1-2} -, alquilo C_{1-2} -O-, alquilo C_{1-2} -CO-, ciclopropil- o ciclopropil-O- puede estar sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CN, preferentemente flúor;

20 R^{1d} : R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que se selecciona entre el grupo de oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo,

25 en los que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de alquilo C_{1-2} -, alquilo C_{1-2} -O-, ciclopropil-, ciclopropil-O-, y en el caso de sea un sustituyente de un átomo de nitrógeno de un anillo, se selecciona entre el grupo de alquilo C_{1-2} - y alquilo C_{1-2} -CO-,

y en los que cad

30 a uno de dichos sustituyentes alquilo C_{1-2} -, alquilo C_{1-2} -O-, alquilo C_{1-2} -CO-, ciclobutilo, ciclopropil-O- o ciclobutil-O- puede estar sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CN, preferentemente flúor;

Definiciones de R^2

35 R^{2a} : R^2 se selecciona entre el grupo de hidrógeno, alquilo C_{1-4} -, alquilo C_{1-4} -O-, -CN y cicloalquilo C_{3-6} -,

en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_{1-4} -, alquilo C_{1-4} -O- y cicloalquilo C_{3-6} - puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CN;

40 R^{2b} : R^2 se selecciona entre el grupo de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, -CN y ciclopropil-,

en los que cada uno de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CN;

45 R^{2c} : R^2 es hidrógeno o metilo;

R^{2d} : R^2 es hidrógeno;

Definiciones de R³

R^{3a}: R³ se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₆-O-, cicloalquilo C₃₋₆-O-, morfolino, pirazolilo y un heterocicloalquil-O- monocíclico de entre 4 y 7 miembros, con 1 átomo de oxígeno como miembro del anillo, y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo de O, N y S(O)_s con s = 0, 1 o 2, preferentemente con 1 átomo de oxígeno como el único heteroátomo de dicho anillo de heterocicloalquil-O-,

en los que dicho alquilo C₁₋₆-O- y dicho cicloalquilo C₃₋₆-O- pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, alquilo C₁₋₆-O- y cicloalquilo C₃₋₆-O-;

R^{3b}: R³ se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₆-O-, oxetanil-O-, tetrahydrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- en los que dicho alquilo C₁₋₆-O-, oxetanil-O-, tetrahydrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆-O-;

R^{3c}: R³ se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₃-O-, oxetanil-O-, tetrahydrofuranil-O- y tetrahidropiranil-O-, en los que dicho alquilo C₁₋₃-O-, oxetanil-O-, tetrahydrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor y -CF₃;

R^{3d}: R³ se selecciona entre el grupo de R-1,1,1-trifluoro-2-etoxi y S-1,1,1-trifluoro-2-etoxi e isopropoxi;

siempre que R³ sea un miembro representativo del grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆-O-, un cicloalquilo C₃₋₆-O- o el heterocicloalquil-O- monocíclico de entre 4 y 7 miembros, y si hay un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes alquilo C₁₋₆-O- o cicloalquilo C₃₋₆-O-, dicho sustituyente preferentemente no está unido geminalmente al grupo "oxi" (-O-), mediante lo cual dicho R³ está conectado a la parte restante de la molécula. Específicamente, si R³ es un heterocicloalquil-O- con 1 o más átomo(s) de oxígeno como miembros del anillo, tal como oxetanil-O-, tetrahydrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O-, es decir, según se define en R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, un átomo de oxígeno que es un miembro del anillo preferentemente no debe estar unido directamente a dicho átomo de carbono al cual está unido el sustituyente oxi, mediante lo cual dicho heterocicloalquil-O- está unido al grupo del que es un sustituyente, con objeto de evitar un motivo diéter geminal.

En el caso del oxetanil-O-, el isómero preferido es siempre 3-oxetanil-O-, en el caso del tetrahydrofuranil-O-, el isómero preferido es siempre 3-tetrahydrofuranilo, y en el caso del tetrahidropiranil-O-, los isómeros preferidos son siempre 3- o 4-tetrahidropiranil-O-.

El principio análogo debe aplicarse en el caso de otros heteroátomos en un grupo heterocicloalquil-O-.

Definiciones de R⁴

R^{4a}: R⁴ es hidrógeno

Definiciones de R^{3/4}

R^{3/4a}: R³ y R⁴ junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos, pueden formar un heterocicloalquilo o un heteroarilo monocíclico parcialmente saturado de 4, de 5 o de 6 miembros, cada uno de los cuales tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo de O, N y S(O)_s con s = 0, 1 o 2, en los que debe haber 1 átomo de oxígeno del anillo que esté directamente unido al átomo de carbono de dicho grupo fenilo al que está unido R³ en la fórmula general (I);

en los que

con respecto al oxetanil-O- el isómero preferido es 3-oxetanil-O-,

con respecto al tetrahydrofuranil-O- el isómero preferido es 3-tetrahydrofuranilo, y con respecto al tetrahidropiranil-O-, los isómeros preferidos son 3- o 4-tetrahidropiranil-O-;

en los que dicho grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, alquilo C₁₋₆-O-, cicloalquilo C₃₋₆-O-, oxetanil-O-, tetrahydrofuranil-O- y tetrahidropiranil-O-;

R^{3/4b}: R³ y R⁴ junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos, pueden formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 4, de 5 o de 6 miembros, que tiene 1 o 2 átomos de oxígeno, en los que 1 átomo de oxígeno del anillo está unido directamente al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que está unido R³ en la fórmula general (I);

en los que dicho grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, alquilo C₁₋₃-, ciclopropil-, alquilo C₁₋₃-O- y ciclopropil-O-;

5 R^{3/4c}: R³ y R⁴ junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos, pueden formar un grupo oxetan-, tetrahidrofuran-, tetrahidropiran- o dioxolan-, en los que 1 átomo de oxígeno está unido directamente al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que está unido R³ en la fórmula general (I);

10 en los que dicho grupo oxetan-, tetrahidrofuran-, tetrahidropiran- o dioxolan- puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, alquilo C₁₋₃-, ciclopropil-, alquilo C₁₋₃-O y ciclopropil-O-;

Definiciones de R⁵

15 R^{5a}: R⁵ es hidrógeno;

Definiciones de R⁶

20 R^{6a}: R⁶ se selecciona entre el grupo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄-SO₂-, cicloalquilo C₃₋₆-SO₂- y -CN;

R^{6b}: R⁶ se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₄-SO₂- y -CN;

25 R^{6c}: R⁶ se selecciona entre el grupo de metil-SO₂-, etil-SO₂-; CN; seleccionándose preferentemente entre el grupo de metil-SO₂- y etil-SO₂-;

Definiciones de R⁷

R^{7a}: R⁷ es hidrógeno

Definiciones de R^{5/6/7}

35 R^{5/6/7a}: uno de los pares a) R⁶ y R⁷ o b) R⁶ y R⁵ forma, junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 5 o 6 miembros, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo de O, N y S(O)_u con u = 0, 1 o 2, en los que debe haber 1 miembro -SO₂- que esté unido directamente al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que está unido R⁶ en la fórmula general (I), en los que dicho grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₆-O- y cicloalquilo C₃₋₆-O-;

40 R^{5/6/7b}: uno de los pares a) R⁶ y R⁷ o b) R⁶ y R⁵ forma, junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 5 o 6 miembros, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo de O, N y S(O)_u siendo u = 0, 1 o 2, en los que debe haber 1 miembro -SO₂- que esté unido directamente al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que está unido R⁶ en la fórmula general (I), en los que dicho grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y alquilo C₁₋₄-.

Realizaciones según la invención

Observaciones generales:

50 Los sustituyentes se definen en el presente documento como R¹, R² etc. Las definiciones de estos sustituyentes están abreviadas mediante el nombre del sustituyente directamente seguido de una letra latina en superíndice. Para ilustrar este principio debe tomarse como ejemplo el sustituyente irrelevante en el presente documento R⁰: si la correspondiente definición para dicho sustituyente es "R⁰ es según se define mediante R^{0a}", la redacción significa que la definición R^{0a} se aplica con objeto de definir el sustituyente R⁰.
Si R^{0a} define: R⁰ es hidrógeno, entonces debe leerse que el término "R⁰ es según se define mediante R^{0a}" es "R⁰ es hidrógeno".

Realización 1 (genial)

60 Un compuesto según la fórmula general (I), en la que R¹ es según se define mediante R^{1a},
R² es según se define mediante R^{2a};
R³ es según se define mediante R^{3a}, preferentemente R^{3b}; más preferentemente R^{3c}, más preferentemente R^{3d},
R⁴ se define mediante R^{4a};
65 o R³ y R⁴ conjuntamente son según se define mediante R^{3/4a},
R⁵ se define según la definición R^{5a};

R^6 es según se define mediante R^{6a} ;
 R^7 es según se define mediante R^{7a} ;
 o uno de los pares a) R^6 y R^7 o b) R^6 y R^5 se definen conjuntamente mediante $R^{5/6/7a}$, preferentemente mediante $R^{5/6/7b}$;

5 y siempre que sea apropiado, un diastereoisómero específico o una mezcla de los mismos, una sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato y el solvato de una sal de los mismos.

Realización 2 (genial)

10 Un compuesto según la fórmula general (I), en la que R^1 es según se define mediante R^{1b} ;
 R^2 es según se define mediante R^{2b} ; preferentemente mediante R^{2c} ;
 R^3 es según se define mediante R^{3b} ; preferentemente mediante R^{3c} ;
 R^4 es según se define mediante R^{4a} ;

o R^3 y R^4 conjuntamente son según se define mediante $R^{3/4b}$;

15 R^5 es según se define según la definición R^{5a} ;

R^6 es según se define mediante R^{6a} ; preferentemente R^{6b} ;

R^7 es según se define mediante R^{7a} ;

y siempre que sea apropiado, un diastereoisómero específico o una mezcla de los mismos, una sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato y el solvato de una sal de los mismos.

20

Realización 3 según la invención (genial)

Un compuesto según la fórmula general (I), en la que R^1 es según se define mediante R^{1c} ;

25 R^2 es según se define mediante R^{2b} ; preferentemente mediante R^{2c} ;

R^3 es según se define mediante R^{3b} ; preferentemente mediante R^{3c} ;

R^4 es según se define mediante R^{4a} ;

o R^3 y R^4 conjuntamente son según se define mediante $R^{3/4c}$;

R^5 es según se define según la definición R^{5a} ;

30 R^6 es según se define mediante R^{6a} ; preferentemente R^{6b} ; más preferentemente R^{6c} ;

R^7 es según se define mediante R^{7a} ;

y siempre que sea apropiado, un diastereoisómero específico o una mezcla de los mismos, una sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato y el solvato de una sal de los mismos.

35

Realización 4 según la invención (genial)

Un compuesto según la fórmula general (I), en la que R^1 es según se define mediante R^{1d} ;

35 R^2 es según se define mediante R^{2c} ; preferentemente R^{2d} ;

R^3 es según se define mediante R^{3b} ; preferentemente mediante R^{3c} ;

R^4 es según se define mediante R^{4a} ;

40 o R^3 y R^4 conjuntamente son según se define mediante $R^{3/4c}$;

R^5 es según se define según la definición R^{5a} ;

R^6 es según se define mediante R^{6b} ; preferentemente R^{6c} ;

R^7 es según se define mediante R^{7a} ;

y siempre que sea apropiado, un diastereoisómero específico o una mezcla de los mismos, una sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato y el solvato de una sal de los mismos.

45

Realización 5 según la invención (genial)

Un compuesto según la fórmula general (I), en la que

50 R^1 es según se define mediante R^{1d} ;

R^2 es según se define mediante R^{2c} ; preferentemente según se define mediante R^{2d} ;

R^3 es según se define mediante R^{3c} ;

R^4 es según se define mediante R^{4a} ;

R^5 es según se define según la definición R^{5a} ;

55 R^6 es según se define mediante R^{6b} ; preferentemente R^{6c} ;

R^7 es según se define mediante R^{7a} ;

y siempre que sea apropiado, un diastereoisómero específico o una mezcla de los mismos, una sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato y el solvato de una sal de los mismos.

60

Realización 6 según la invención (genial)

Un compuesto según la fórmula general (I), en la que

65 R^1 es según se define mediante R^{1d} ;

R^2 es según se define mediante R^{2d} ;

R^3 es según se define mediante R^{3d} ;

R⁴ es según se define mediante R^{4a};
 R⁵ es según se define según la definición R^{5a};
 R⁶ es según se define mediante R^{6b}; preferentemente R^{6c};
 R⁷ es según se define mediante R^{7a};

5 y siempre que sea apropiado, un diastereoisómero específico o una mezcla de los mismos, una sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato y el solvato de una sal de los mismos.

10 Términos y definiciones usados

10 Definiciones generales

15 A los términos no definidos específicamente en el presente documento deberían darse los significados que les darían los expertos en la materia a la luz de la divulgación y según el contexto. Según se usa en la memoria descriptiva, sin embargo, salvo que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados indicados y se adhieren a las siguientes convenciones.

20 En el caso de que un compuesto de la presente invención esté representado en forma de un nombre químico y como una fórmula, en caso de cualquier discrepancia debe prevalecer la fórmula.

Puede usarse un asterisco en las sub-fórmulas para indicar el enlace que está conectado con la molécula de núcleo según se define.

25 Ámbito del término compuesto / ámbito de una estructura química / estereoquímica / solvatos / hidratos

Salvo que se indique específicamente, a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones anexas, una fórmula o un nombre químico dado debe englobar los tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z etc.) y los racematos de los mismos, así como las mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros individuales, de las mezclas de diastereómeros o de las mezclas de cualquiera de las anteriores formas en las que existen dichos isómeros y enantiómeros, así como las sales, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los solvatos de los mismos, tales como, por ejemplo, los hidratos, incluyendo los solvatos de los compuestos libres o los solvatos de una sal del compuesto.

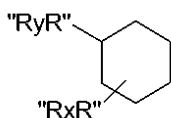
35 Los términos "compuesto de la invención" o "compuesto según la fórmula (I)" y similares, se refieren a los compuestos según la fórmula general (I) – ya sea genérica o específicamente. Dichos compuestos también se denominan "compuestos activos", lo que significa que se supone que son los principios activos de los medicamentos o de las composiciones farmacéuticas.

40 Estos "compuestos activos" no deben mezclarse con el término "compuestos intermedios" según se define mediante las fórmulas generales (II), (III), (IV), (V) y (VI).

45 Siempre que se use el término compuesto puede ser cualquier compuesto o específicamente un compuesto activo, lo que será evidente a partir del contexto. Un compuesto intermedio según las fórmulas generales (II), (III), (IV), (V) y (VI) se denominará "compuesto intermedio".

Enlaces

50 "Enlaces": si en una fórmula química de un sistema anular o de un grupo definido hay un sustituyente unido directamente a un átomo o a un grupo como "RyR" en la siguiente fórmula, esto debe significar que el sustituyente solo está unido al correspondiente átomo. Sin embargo, si desde otro sustituyente como "RxR" un enlace no está unido específicamente a un átomo del sistema anular pero se dibuja hacia el centro del anillo o del grupo, esto significa que este sustituyente "RxR" puede estar unido a cualquier átomo significativo del sistema anular / grupo, salvo que se establezca de otro modo.



55 El símbolo de enlace "-" (= signo menos) o el símbolo "-*" (= signo menos seguido de un signo de asterisco) representa el enlace a través del cual un sustituyente está unido a la correspondiente parte restante de la molécula / armazón. En los casos en los que el signo menos no parezca estar lo suficientemente claro, puede haberse añadido un asterisco al símbolo de enlace "-" con objeto de determinar el punto de unión de dicho enlace con la correspondiente parte principal de la molécula / armazón.

En los grupos, los radicales o las fracciones definidos a continuación, el número de átomos de carbono a menudo está especificado después del grupo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un grupo o un radical alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. En general, para los grupos que comprenden dos o más subgrupos, el último subgrupo nombrado es el punto de unión del radical, por ejemplo, el sustituyente "alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₃-" significa un grupo alquilo C₁₋₄- que está unido a un oxígeno, que con su segunda valencia está unido a otro grupo alquilo C₁₋₃- o, en otras palabras, un grupo alcoxialquilo. Si a un sustituyente se le añade un guion con un extremo libre, este extremo indica la posición de dicho sustituyente que está conectada con la parte restante del compuesto según se define. En el anterior ejemplo "alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₃-" es el grupo alquilo C₁₋₃ el que está unido a la parte restante del compuesto, mientras el grupo alquilo C₁₋₄-O- es un sustituyente del grupo alquilo C₁₋₃. En los siguientes ejemplos ilustrativos, "-CN", "-CF₃" es el átomo de carbono que está unido a la parte restante del compuesto. Una escritura alternativa de grupos tales como los dos últimos es: "NC-" o "F₃C-" para indicar un grupo ciano unido a C o un trifluorometil-.

Metabolitos

Los "metabolitos" se consideran derivados de los compuestos activos según la presente invención que se forman *in vivo*. Los metabolitos activos son los metabolitos que causan un efecto farmacológico.

Profármacos

Un "profármaco" se considera un compuesto que está diseñado para liberar un compuesto biológicamente activo según la presente invención *in vivo* cuando dicho profármaco es administrado a un sujeto mamífero. Los profármacos de los compuestos activos según la presente invención se preparan mediante la modificación de los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de la invención de tal forma que estas modificaciones sean transformadas de nuevo en los grupos funcionales originales en las condiciones fisiológicas.

Prevención / Profilaxis

Las expresiones como "prevención", "profilaxis", "tratamiento profiláctico" o "tratamiento preventivo" usadas en el presente documento deberían entenderse como sinónimas, y en el sentido de que se reduce el riesgo de desarrollar una afección mencionada anteriormente en el presente documento, especialmente en un paciente que tiene un riesgo elevado frente a dichas afecciones o una correspondiente anamnesis. Por lo tanto, la expresión "prevención de una enfermedad" según se usa en el presente documento significa el tratamiento y el cuidado de un individuo que está en riesgo de desarrollar una enfermedad antes de la aparición clínica de la enfermedad. El propósito de la prevención es combatir el desarrollo de la enfermedad, la afección o el trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir o retrasar la aparición de los síntomas o las complicaciones, y para prevenir o retrasar el desarrollo de las enfermedades, afecciones o trastornos relacionados. El éxito de dicho tratamiento preventivo está reflejado estadísticamente por una reducción en la incidencia de dicha afección en una población de pacientes que está en riesgo de sufrir esta afección en comparación con una población de pacientes equivalente sin ningún tratamiento preventivo.

Solvatos

Algunos de los compuestos de la invención pueden formar "solvatos". Para los propósitos de la invención, el término "solvatos" se refiere a las formas de los compuestos que forman, en estado sólido o líquido, un complejo mediante la coordinación con moléculas del disolvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos en los que la coordinación tiene lugar con agua. Según la presente invención, el término se usa preferentemente para los solvatos sólidos, tales como los solvatos amorfos, o más preferentemente, los cristalinos.

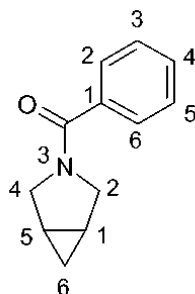
Tratamiento / terapia

La expresión "tratamiento" o "terapia" significa preferentemente el tratamiento terapéutico de pacientes (por ejemplo, preferentemente un ser humano) que ya han desarrollado una o más de dichas afecciones de una forma evidente, aguda o crónica, incluyendo el tratamiento sintomático con objeto de aliviar los síntomas de la indicación específica o el tratamiento causal con objeto de revertir o de revertir parcialmente la afección o de retrasar la progresión de la indicación, siempre que esto sea posible, dependiendo de la afección y de la gravedad de los mismos. Por lo tanto, la expresión "tratamiento de una enfermedad" según se usa en el presente documento significa el tratamiento y el cuidado de un paciente que ha desarrollado la enfermedad, la afección o el trastorno. El propósito del tratamiento es combatir la enfermedad, la afección o el trastorno, o un síntoma de los mismos. El tratamiento incluye la administración de los compuestos activos para eliminar o controlar la enfermedad, la afección o el trastorno, así como para aliviar los síntomas o las complicaciones relacionadas con la enfermedad, la afección o el trastorno.

Armazón

La siguiente fórmula representa el armazón de los compuestos según las presentes invenciones, específicamente los compuestos según la fórmula general (I), incluyendo la numeración de los átomos (números de posición) de los

dos sistemas anulares, el sistema del anillo de 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il- y el sistema del anillo de fenilo:



- 5 Las posiciones 1 y 5 del anillo de 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano son posiciones de cabeza de puente. Específicamente, R¹ está unido a una de dichas posiciones de cabeza de puente.

Sales:

- 10 Los compuestos activos de la presente invención deben proporcionar un efecto farmacológico en un animal o en un ser humano. El efecto farmacológico puede ser proporcionado por el compuesto activo neutro, o en el caso de algunos compuestos activos según la invención, por una sal de los mismos. Entre las formas salinas se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables para el destino final del compuesto activo, es decir, en forma de un principio farmacológicamente activo en un producto farmacológico. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea
- 15 en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, en el ámbito de un juicio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, y proporcional con una proporción razonable de riesgo/beneficio.

- 20 Según se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a los derivados de los compuestos activos divulgados en los que el compuesto parental es modificado mediante la formación de las sales ácidas o básicas del mismo. Algunos ejemplos de potenciales sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en: Pharmaceutical salts, Berge, S. M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19.

- 25 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto parental que contiene una fracción básica o ácida mediante los métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden ser preparadas mediante la reacción de las formas de ácido o de base libre de estos compuestos con una cantidad suficiente de la apropiada base o ácido en agua o en un diluyente orgánico como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, o en una mezcla de los mismos.

- 30 Las sales de otros ácidos distintos a los mencionados anteriormente que, por ejemplo, son útiles para la purificación o el aislamiento de los compuestos de la presente invención (por ejemplo, las sales de trifluoroacetato), también comprenden una parte de la invención.

35 Solvatos

- Algunos de los compuestos pueden formar "solvatos". Para los propósitos de la invención, el término "solvatos" se refiere a aquellas formas de los compuestos que forman, en estado sólido o líquido, un complejo mediante la coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos en los que la coordinación tiene lugar con agua. Según la presente invención, el término se usa preferentemente para solvatos sólidos, tales como los solvatos amorfos, o más preferentemente, los cristalinos.

Sustitución

- 45 El término "sustituido" según se usa en el presente documento explícita o implícitamente, significa que uno cualquiera o más de los hidrógenos del átomo indicado está sustituido por un miembro del grupo de sustituyentes indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo indicado. En el caso en el que un sustituyente esté unido a través de un doble enlace, por ejemplo, un sustituyente oxo, dicho sustituyente sustituye a dos átomos de hidrógeno en el átomo indicado. La sustitución debe dar como resultado un compuesto estable.
- 50 "Estable" en el contexto de un compuesto activo significa preferentemente un compuesto que desde un punto de vista farmacéutico es lo suficientemente estable química y físicamente en las condiciones ambientales con objeto de ser usado como un ingrediente farmacéutico activo de una composición farmacéutica. Si un sustituyente no está definido, debe ser hidrógeno. Por el término "opcionalmente sustituido" se entiende que el grupo correspondiente está sustituido o no lo está. Una descripción de que los sustituyentes del mismo grupo pueden "seleccionarse independientemente" debe significar que los correspondientes sustituyentes pueden ser iguales o pueden ser diferentes.

Definiciones de los sustituyentes alquilo:

5 El término "alquilo C_{1-n}", en la que n es un número entero desde 2 hasta n, tanto solo como junto con otro radical, representa un radical hidrocarbonado acíclico, saturado, ramificado o lineal con entre 1 y n átomos de C. Por ejemplo, el término alquilo C₁₋₄ engloba los radicales:

- 10 alquilo C1-: H₃C-,
 alquilo C2-: H₃C-CH₂-,
 alquilo C3-: H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-,
 alquilo C4-: H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-.

Cicloalquilo:

15 El término "cicloalquilo C_{3-n}", en la que n es un número entero desde 4 hasta n, tanto solo como junto con otro radical, representa un radical hidrocarbonado cíclico, saturado, no ramificado con entre 3 y n átomos de C. Por ejemplo el término cicloalquilo C₃₋₆ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Heteroarilo

20 El término "heteroarilo" significa sistemas anulares aromáticos que contienen heteroátomos. Un heteroarilo comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en los que un átomo como el S puede estar oxidado sin alterar el carácter aromático del sistema anular, que es por lo que se denomina S(O)_r, en la que r = 0, 1 o 2. El anillo está formado por átomos o grupos de átomos tales como carbono, oxígeno, nitrógeno, azufre, -S(O)- o -S(O)₂-. Dichos átomos o grupos son miembros del anillo. Por ejemplo, un heteroarilo de 5 miembros está formado por 5 de dichos átomos/grupos. Se pretende que el término "heteroarilo" incluya todas las posibles formas isómeras. En los casos en los que sean posibles formas tautómeras que permitan un carácter aromático y no aromático, el sistema debe ser considerado como aromático si domina la forma aromática en las condiciones ambientales y/o *in vivo*.

30 En principio, un "heteroarilo" puede estar unido al grupo del que es un sustituyente tanto a través de un átomo de carbono del anillo como de un átomo de nitrógeno del anillo.

Heterocicloalquilo

35 El término "heterocicloalquilo" significa un anillo de cicloalquilo en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos por heteroátomos. Un heterocicloalquilo comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en los que un átomo como el S puede estar oxidado, que es por lo que se denomina S(O)_r, en la que r = 0, 1 o 2. El anillo está formado por átomos o grupos de átomos tales como carbono, oxígeno, nitrógeno, azufre, -S(O)- o -S(O)₂-. Dichos átomos o grupos son miembros del anillo. Un heterocicloalquilo de 5 miembros está formado por 5 de dichos átomos/grupos. Se pretende que el término "heterocicloalquilo" incluya todas las posibles formas isómeras. Un heterocicloalquilo es un sistema anular no aromático, que incluso si está sustituido mantendrá su carácter no aromático. Si no se especifica de otro modo, es un sistema anular saturado.

Realizaciones preferidas

45 En el contexto de la presente invención son específicamente preferidas las siguientes familias de grupos de compuestos (familias de grupos de compuestos de compuestos activos). Las siguientes familias de grupos de compuestos e isómeros individuales (= miembros de la familia de compuestos) son unas realizaciones particularmente preferidas de los compuestos según la invención. Cada una de dichas familias de grupos de compuestos y los isómeros individuales es una realización individual de la invención. Para cada una de estas familias de grupos de compuestos, uno o más isómeros o mezclas de isómeros específicos está entre los compuestos ejemplificados en la sección de "Realizaciones ejemplares de los compuestos activos".

55 El siguiente esquema tabular se usa para recoger dichas familias de compuestos activos y sus miembros de forma individual. En la presentación, prevalece la estructura frente al nombre químico en caso de discrepancia.

Familia de compuestos con abreviatura alfanumérica: nombre químico de la misma		
Estructura química ¹⁾	Miembros de la familia de compuestos ²⁾ (R;R) y	Especie ejemplificada ³⁾
Estructura química ¹⁾	Compuesto (S;S) y (R;S) y (S;R) y mezclas de los mismos ^{2a)}	Especie ejemplificada ³⁾

1) La estructura de la familia de compuestos se presenta como una mezcla diastereomérica o racémica.

2) La familia de compuestos engloba todos los estereoisómeros que están englobados por la estructura química de la columna izquierda, así como las mezclas de los correspondientes estereoisómeros. En la forma de la tabla, únicamente se presentan los estereoisómeros individualizados como los representantes preferidos de la familia de compuestos. La estereoquímica específica se presenta con respecto a R¹ y R³ según la fórmula (I). La estereoquímica de los dos estereocentros portadores de R¹ y del de R³ se presenta como (R¹;R³), en la que (R¹;R³) = (configuración en R¹; configuración en R³). El nombre y la estructura son determinables directamente a partir del resto de la información proporcionada. Mientras que la configuración absoluta de R³ es conocida, ya que este es un sustituyente R-1,1,1-trifluoro-2-propoxi, S-1,1,1-trifluoro-2-propoxi, (S)-tetrahidrofuran-3-oxi o (R)-tetrahidrofuran-3-oxi, la configuración absoluta de R¹ no se conoce. Para R¹ solo se conoce la configuración relativa con respecto a R²: sus configuraciones relativas son siempre syn.

Se usan las siguientes abreviaturas para las configuraciones absolutas de los correspondientes estereocentros: M: mezcla de compuestos con una configuración R y S en los correspondientes estereocentros R¹ y R³; R: configuración R en R³; S: configuración S en R; X, Y, U, V:

configuración específica R¹, sin embargo la configuración absoluta no se conoce. X e Y se usan para indicar los dos estereoisómeros diferentes con respecto a R¹ si R³ tiene una configuración S, U y V se usan para indicar los dos estereoisómeros diferentes con respecto a R¹ si R³ tiene una configuración R. La configuración absoluta detrás de X, Y, U e Y puede variar dependiendo de las diferentes familias de compuestos. Por ejemplo, las configuraciones (X; S) y (Y,S) describen los dos estereoisómeros en los que para ambos compuestos R³ muestra una configuración S, mientras que para uno de ellos R¹ muestra una configuración R y para el otro, un R¹ muestra una configuración S;

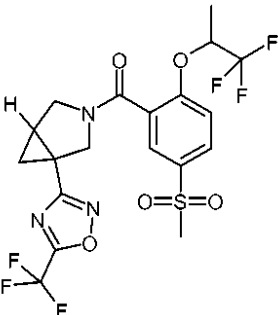
En el caso de que R³ carezca de un centro estereogénico, únicamente se presenta la estereoquímica específica en R¹ mediante las letras mayúsculas W para el enantiómero 1, Z para el enantiómero 2; M1 indica una mezcla en R¹. Esto es, de nuevo, porque la configuración absoluta no se conoce. Consecuentemente, para una familia de compuestos que carece de un centro estereogénico en R³ únicamente se va a considerar la propiedad estereoquímica de R¹. En la siguiente tabla esto se indica como (R¹; R³ = centro no estereogénico). En el caso de que el propio R¹ incluya un centro estereogénico, la estereoquímica se presenta mediante un par de tres veces las correspondientes letras para la configuración R y S: como antes, la primera letra representa la estereoquímica del átomo de carbono portador del R¹, la segunda letra representa la estereoquímica del sustituyente R³ y la tercera para la estereoquímica de R¹. Por ejemplo: (R;S;R) significa, la estereoquímica en la cabeza de puente portadora de R¹ es R; la estereoquímica en el sustituyente R³ es S y la estereoquímica en el R¹ es R. La configuración absoluta del centro estereogénico portador de R¹ y del centro estereogénico de R¹ puede no ser conocida. En estos casos se usan las siguientes abreviaturas par la configuración absoluta de los correspondientes estereocentros: M: mezcla de compuestos con una configuración R y S en los correspondientes estereocentros.

2a) La familia de compuestos engloba todas las mezclas de los correspondientes estereoisómeros de dicha familia, es decir, mezclas de 2, 3 o 4 estereoisómeros que pertenecen a la misma familia de compuestos (= mezclas binarias, ternarias y cuaternarias). Algunos ejemplos de mezclas binarias (en la terminología (R¹;R³) analizada anteriormente): (S;S) y (R;R); (S;S) y (R;S); (S;S) y (S;R); (R;R) y (R;S); (R;R) y (S;R).

3) Para más detalles se hace referencia a la parte experimental, sección "Ejemplos de realizaciones". El número del ejemplo y la estereoquímica se presentan como se ha analizado anteriormente en 2).

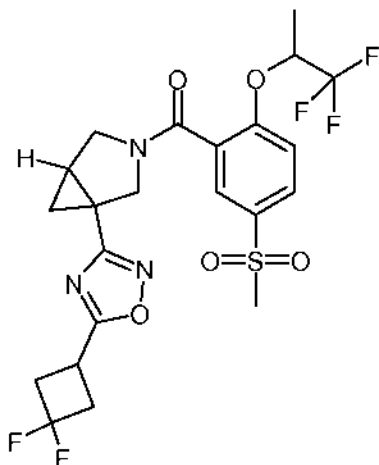
Lista de familias de compuestos activos y miembros individuales de la familia como realizaciones adicionalmente preferidas de la invención (Tabla 1)

Tabla 1

Familia de compuestos A: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 1, (M;S); ejemplo 2, (X;S); ejemplo 3, (Y;S); ejemplo 4, (U;R); ejemplo 5, (V;R); ejemplo 58, (M;R)

<p>Familia de compuestos B: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona</p>		
	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 6, (M;S); ejemplo 7, (X;S); ejemplo 8, (Y;S); ejemplo 42, (U;R); ejemplo 43, (V;R); ejemplo 101, (M;R)</p>
<p>Familia de compuestos C: [1-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-[5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona</p>		
	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 9, (M;S); ejemplo 10, (X;S); ejemplo 11, (Y;S); ejemplo 41, (M;R); ejemplo 44, (U;R); ejemplo 45, (V;R);</p>
<p>Familia de compuestos D: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona</p>		
	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 12, (M;S);</p>

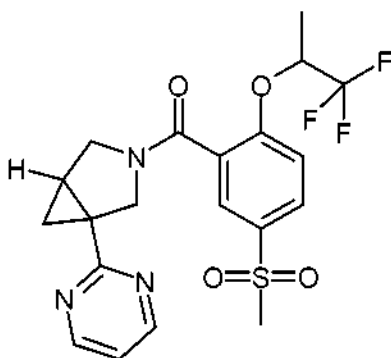
Familia de compuestos E: {1-[5-(3,3-difluoro-ciclobutil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-[5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona



(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

ejemplo 13, (M;S); y

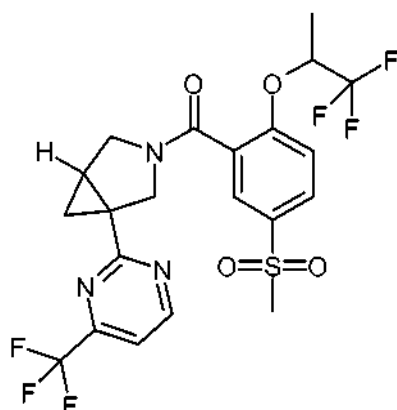
Familia de compuestos F: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(1-pirimidin-2-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona



(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

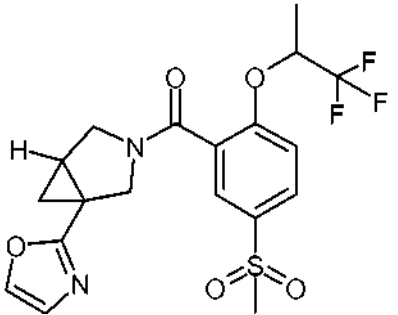
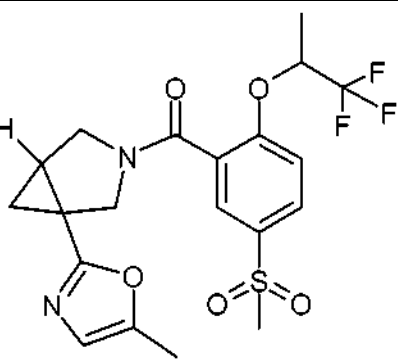
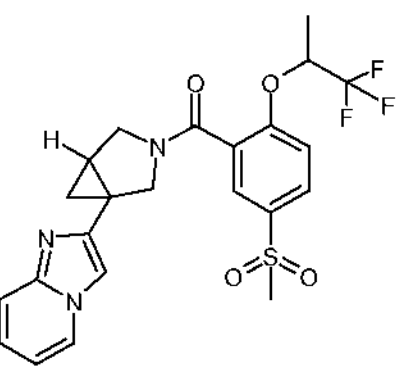
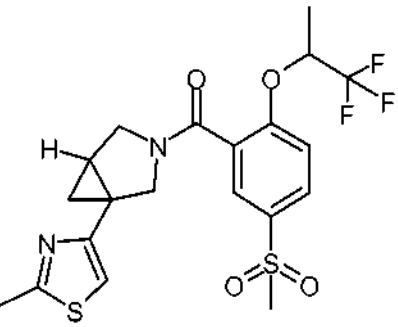
ejemplo 14, (M;S);

Familia de compuestos G: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



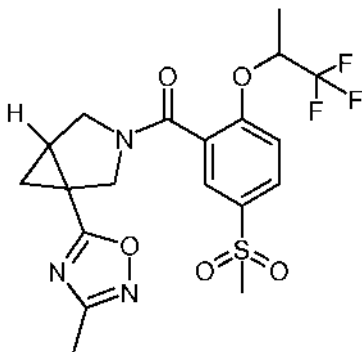
(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

ejemplo 15, (M;S);
ejemplo 16, (X;S);
ejemplo 17, (Y;S);
ejemplo 18, (U;R);
ejemplo 19, (V;R);
ejemplo 72 (M;R)

<p>Familia de compuestos H: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(1-oxazol-2-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona</p> 	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 20, (M;S);</p>
<p>Familia de compuestos I: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-metil-oxazol-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona</p> 	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 21, (M;S); ejemplo 22, (X;S); ejemplo 23, (Y;S);</p>
<p>Familia de compuestos J: (1-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-1-etoxi)-fenil]-metanona</p> 	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 24, (M;S);</p>
<p>Familia de compuestos K: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(2-metil-tiazol-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona</p> 	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 25, (M;S);</p>

<p>Familia de compuestos L: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(2-trifluorometil-tiazol-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona</p>		
	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 26, (M;S); ejemplo 27, (X;S); ejemplo 28, (Y;S); ejemplo 29, (M;R); ejemplo 30, (U;R); ejemplo 31, (V;R);</p>
<p>Familia de compuestos M: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(2-metil-oxazol-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona</p>		
	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 32, (M;S);</p>
<p>Familia de compuestos N: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(4-metil-oxazol-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona</p>		
	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 33, (M;S);</p>

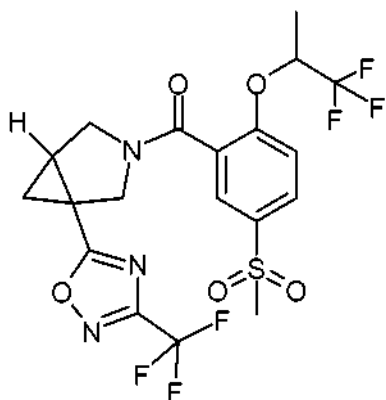
Familia de compuestos O: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

ejemplo 34, (M;S);
ejemplo 35, (M;R);

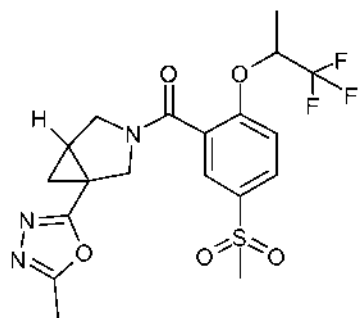
Familia de compuestos P: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

ejemplo 36, (M;S);
ejemplo 37, (M;R);
ejemplo 84 (X;S)
ejemplo 85 (Y;S)
ejemplo 86 (U;R)
ejemplo 87 (V;R)

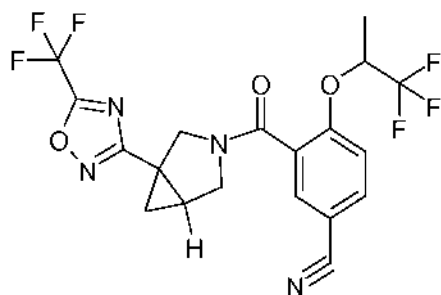
Familia de compuestos Q: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

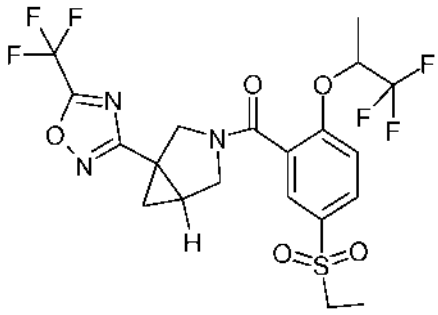
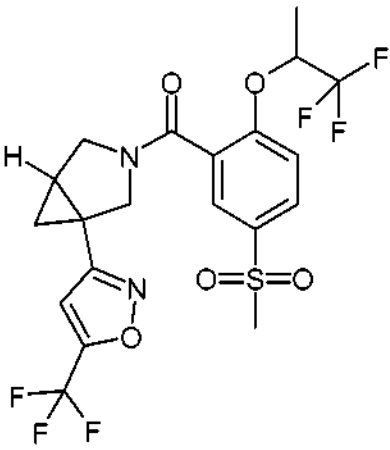
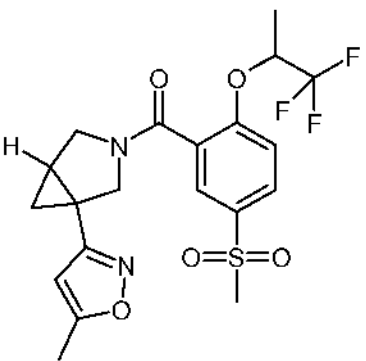
ejemplo 38, (M;S);

Familia de compuestos R: 4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-3-[1-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-13-carbonil]-benzonitrilo



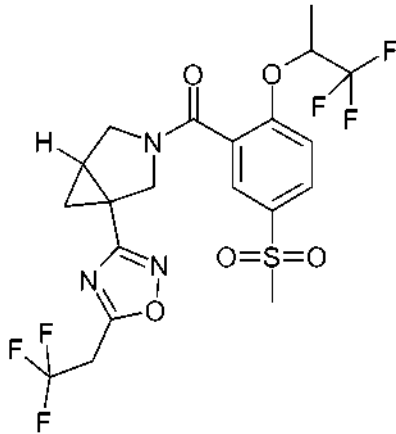
(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

ejemplo 39, (M;M);
ejemplo 88 (M;S)
ejemplo 89 (X;S)
ejemplo 90 (Y;S)
ejemplo 91 (M;R)

<p>Familia de compuestos S: [5-etansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona</p> 	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 40, (M;S); ejemplo 92 (M;R) ejemplo 93 (U;R) ejemplo 94 (V;R)</p>
<p>Familia de compuestos T: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona</p> 	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 46, (M;S); ejemplo 47, (X;S); ejemplo 48, (Y;S); ejemplo 49, (M;R); ejemplo 50, (U;R); ejemplo 51, (V;R);</p>
<p>Familia de compuestos U: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-metil-isoxazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona</p> 	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 52, (M;S);</p>

<p>Familia de compuestos V: [5-metansulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona</p>		
	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 53, (M;S);</p>
<p>Familia de compuestos W: [5-metansulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona</p>		
	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 54, (M;S); ejemplo 55, (X;S); ejemplo 56, (Y;S);</p>
<p>Familia de compuestos X: [5-metansulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona</p>		
	<p>(R;R;R) y (R;R;S) y (R;S;S) y (R;S;R) y (S;R;R) y (S;R;S) y (S;S;S) y (S;S;R)</p>	<p>ejemplo 57, (M;S;M)</p>

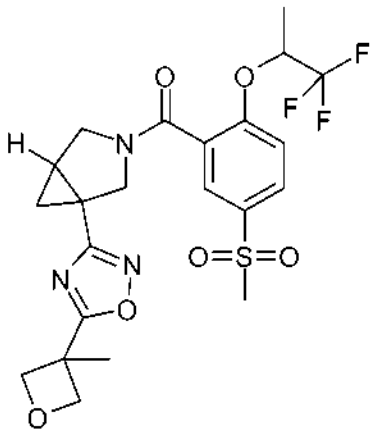
Familia de compuestos Y: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-{1-[5-(2,2,2-trifluoro-etil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-metanona



(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

Ejemplo 61 (M;S)

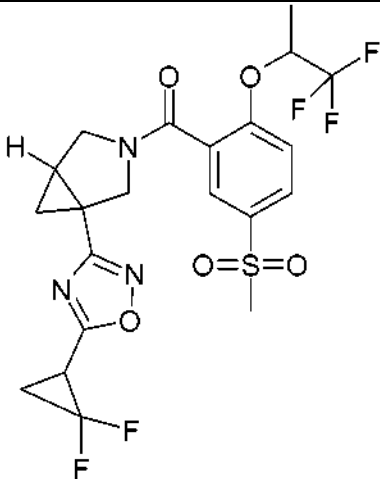
Familia de compuestos Z: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)fenil]-{1-[5-(3-metil-oxetan-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-metanona



(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

Ejemplo 62 (M;S)

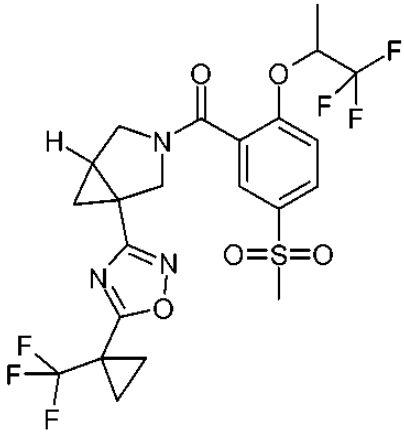
Familia de compuestos Za: {1-[5-(2,2-difluoro-ciclopropil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-[5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona



(R;R;R) y
(R;R;S) y
(R;S;S) y
(R;S;R) y
(S;R;R) y
(S;R;S) y
(S;S;S) y
(S;S;R)

Ejemplo 63 (M;S;M)
Ejemplo 64 (M;R;M)

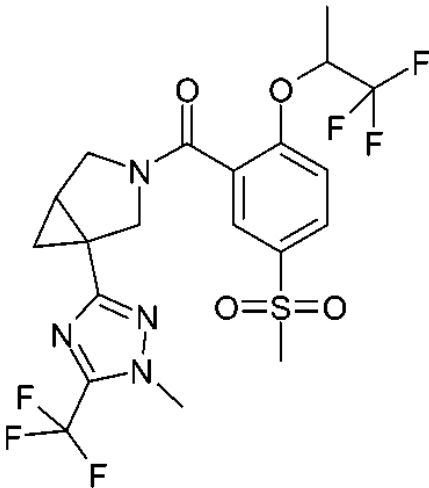
Familia de compuestos Zb: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-{1-[5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

Ejemplo 65 (M:S)
Ejemplo 66 (X:S)
Ejemplo 67 (Y:S)
Ejemplo 68 (M:R)
Ejemplo 69 (U:R)
Ejemplo 70 (V:R)

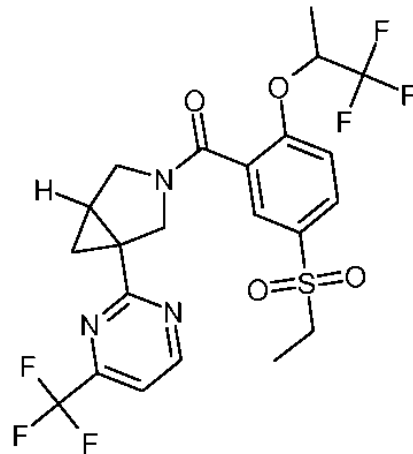
Familia de compuestos Zc: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(1-metil-5-trifluorometil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

Ejemplo 71 (M:S)

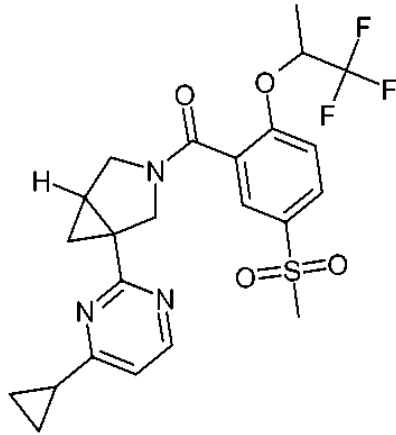
Familia de compuestos Zd: [5-etansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

Ejemplo 73 (M:S)
Ejemplo 74 (X:S)
Ejemplo 75 (Y:S)
Ejemplo 76 (M:R)
Ejemplo 77 (U:R)
Ejemplo 78 (V:R)

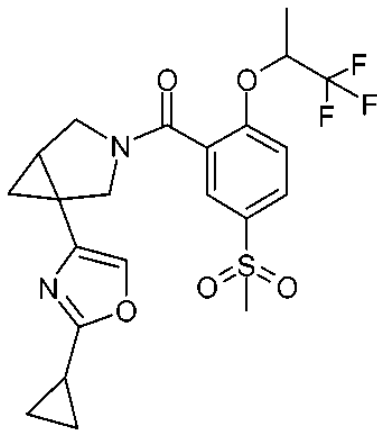
Familia de compuestos Ze: [1-(4-ciclopropil-pirimidin-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-[5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona



(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

Ejemplo 79 (M;R)

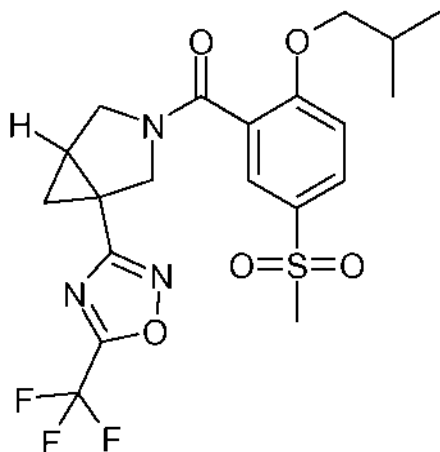
Familia de compuestos Zf: [1-(2-ciclopropil-oxazol-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-[5-metansulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona



(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

Ejemplo 80 (M;S)
Ejemplo 81 (M;R)
Ejemplo 82(U;R)
Ejemplo 83 (V;R)

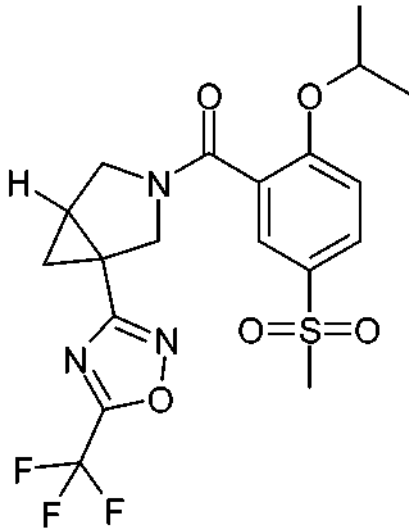
Familia de compuestos Zg: (2-isobutoxi-5-metansulfonil-fenil)-[1-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



(R; R³ = centro no estereogénico) y
(S; R³ = centro no estereogénico)

Ejemplo 95 (M)

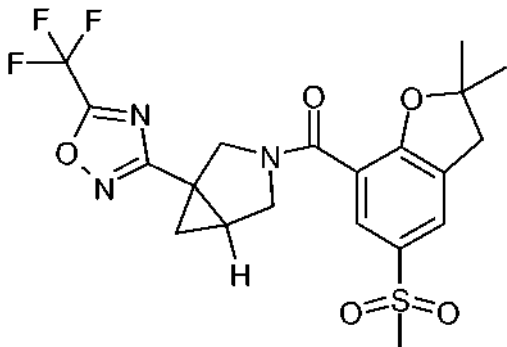
Familia de compuestos Zh: (2-isopropoxi-5-metansulfonyl-fenil)-[1-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



(R; R³ = centro no estereogénico) y
(S; R³ = centro no estereogénico)
(S; R³ = centro no estereogénico)

Ejemplo 96 (MI)
Ejemplo 97 (W)
Ejemplo 98 (Z)

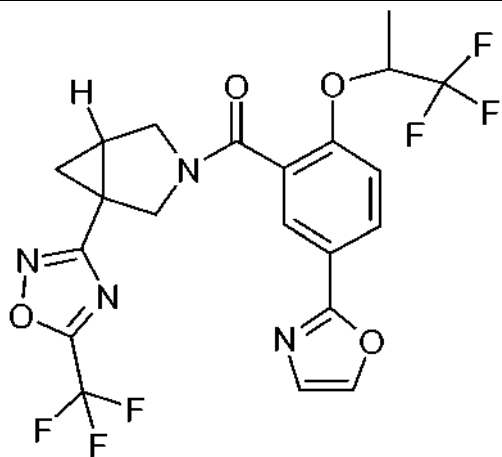
Familia de compuestos Zi: (5-metansulfonyl-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-[1-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



(R; R³ = centro no estereogénico) y
(S; R³ = centro no estereogénico)

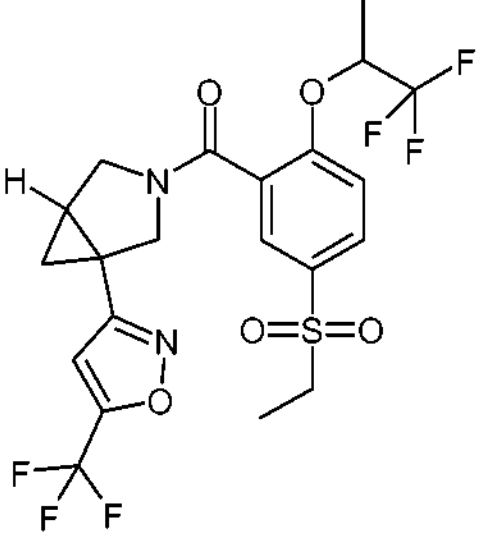
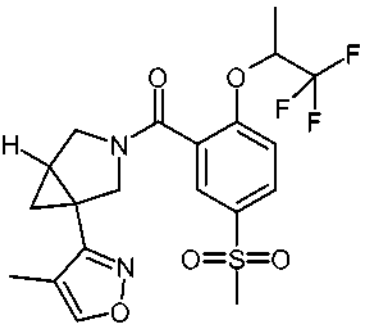
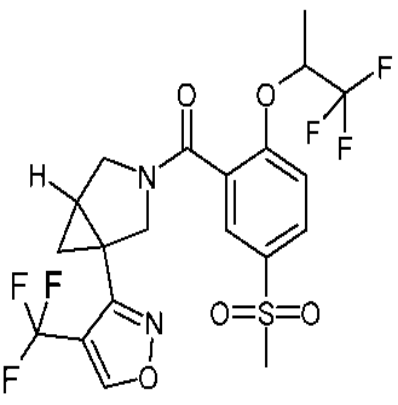
Ejemplo 99 (MI)

Familia de compuestos Zj: [5-oxazol-2-il-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona

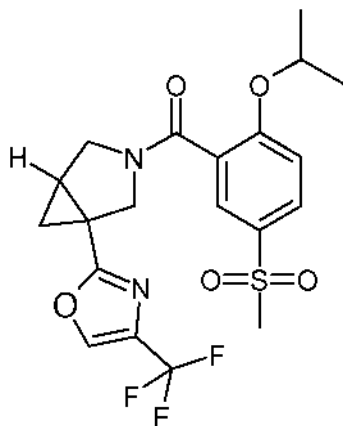


(R;R) y
(M;S)
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

Ejemplo 100

<p>Familia de compuestos Zl: [5-etansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona</p> 	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 102, (M;S); ejemplo 103, (X;S); ejemplo 104, (Y;S); ejemplo 105, (M;R); ejemplo 106, (U;R); ejemplo 107, (V;R)</p>
<p>Familia de compuestos Zm: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(4-metilisoxazol-3-il)-3-aza-biciclo 3.1.0]hex-3-il]-metanona</p> 	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 108, (M;S);</p>
<p>Familia de compuestos Zn: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(4-trifluorometilisoxazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona</p> 	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 109, (M;S);</p>

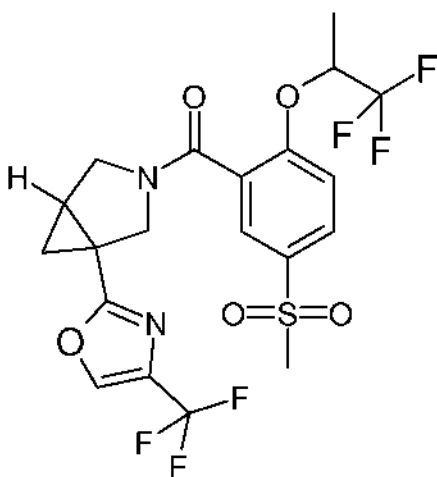
Familia de compuestos Zo: (2-isopropoxi-5-metansulfonil-fenil)-[1-(4-trifluorometil-oxazol-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



(R; R³ = centro no estereogénico) y (S; R³ = centro no estereogénico)

ejemplo 110, (M1);
ejemplo 111, (W)
ejemplo 112, (Z)

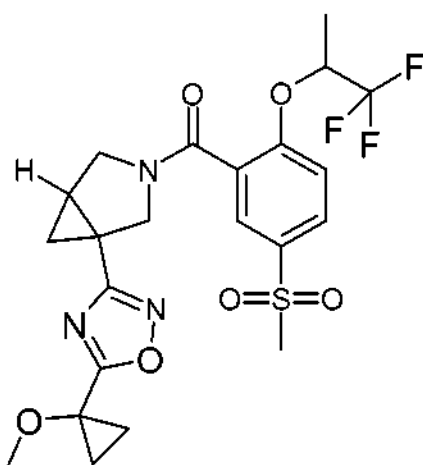
Familia de compuestos Zp: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(4-trifluorometil-oxazol-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);

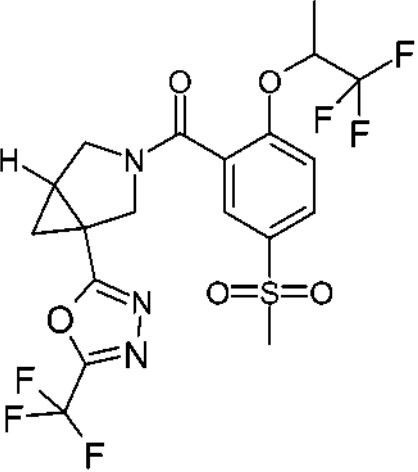
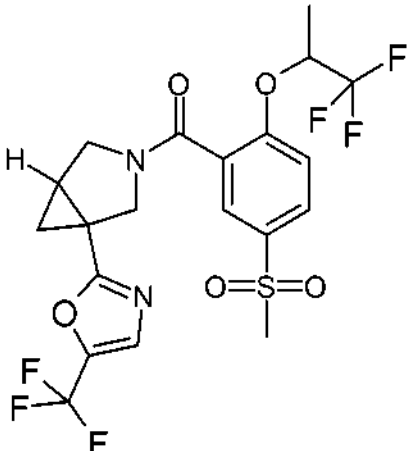
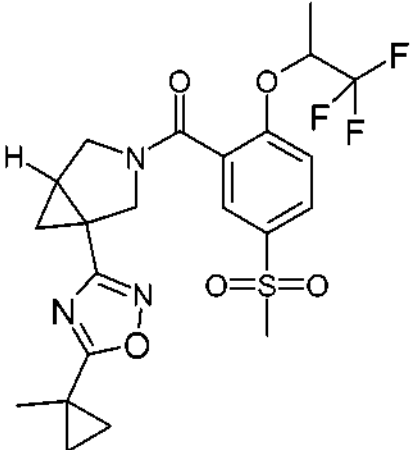
ejemplo 113, (M;R);
ejemplo 114, (U;R);
ejemplo 115, (V;R);
ejemplo 136, (X;S);
ejemplo 137, (Y;S);

Familia de compuestos Zq: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-[5-(1-metoxi-ciclopropil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona

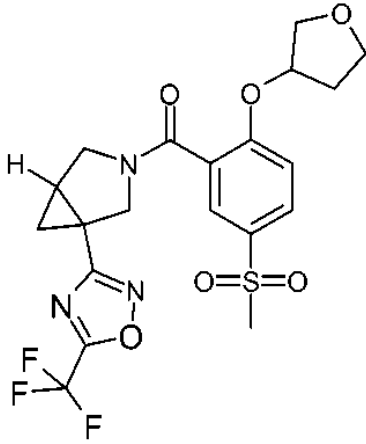


(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);

ejemplo 116, (M;S);
ejemplo 117, (X;S);
ejemplo 118, (Y;S);
ejemplo 119, (M;R);
ejemplo 120, (U;R);
ejemplo 121, (V;R);

<p>Familia de compuestos: Zr: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona</p>		
	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 122, (M;R); ejemplo 123, (U;R); ejemplo 124, (V;R); ejemplo 125, (M;S); ejemplo 126, (X;S); ejemplo 127, (Y;S);</p>
<p>Familia de compuestos: Zs: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-oxazol-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona</p>		
	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 128, (M;R); ejemplo 129, (U;R); ejemplo 130, (V;R); ejemplo 131, (M;S); ejemplo 132, (X;S); ejemplo 133, (Y;S);</p>
<p>Familia de compuestos: Zt: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-[5-(1-metil-ciclopropil)-1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona</p>		
	<p>(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);</p>	<p>ejemplo 134, (M;S); ejemplo 135, (M;R);</p>

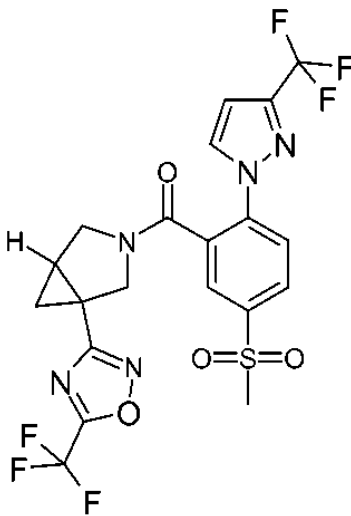
Familia de compuestos: Zu: [5-metansulfonil-2-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

ejemplo 138, (M,R);
ejemplo 139, (U;R);
ejemplo 140, (V;R)

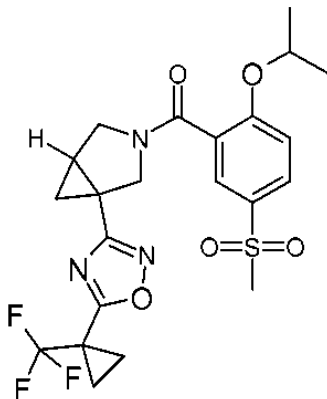
Familia de compuestos: Zv: [5-metansulfonil-2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



(R; R³ = centro no
estereogénico) y
(S; R³ = centro no
estereogénico)

ejemplo 141, (MI);

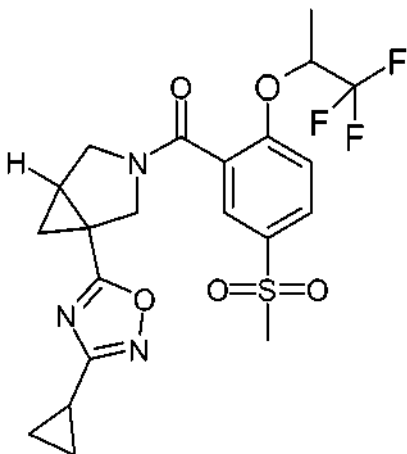
Familia de compuestos: Zw: (2-isopropoxi-5-metansulfonil-fenil)-{1-[5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



(R; R³ = centro no
estereogénico) y
(S; R³ = centro no
estereogénico)

ejemplo 142, (W)

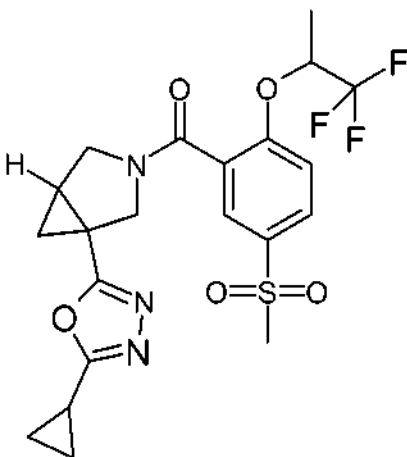
Familia de compuestos: Zx: [1-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3-aza-biciclo[3.1.0] hex-3-il]-[5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona



(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y (S;R);

ejemplo 143, (X;S);
ejemplo 144, (Y;S);
ejemplo 145, (M;R)

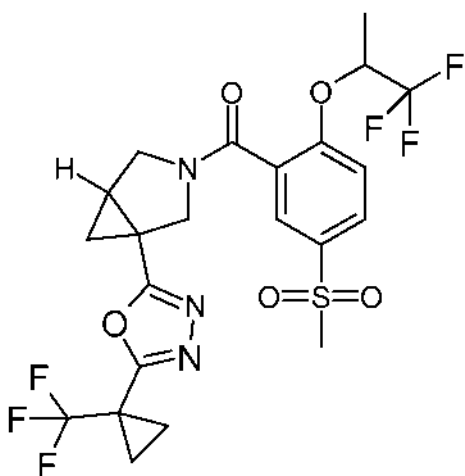
Familia de compuestos: Zy: [1-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-[5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona



(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

ejemplo 146, (M;R);
ejemplo 147, (M;S)

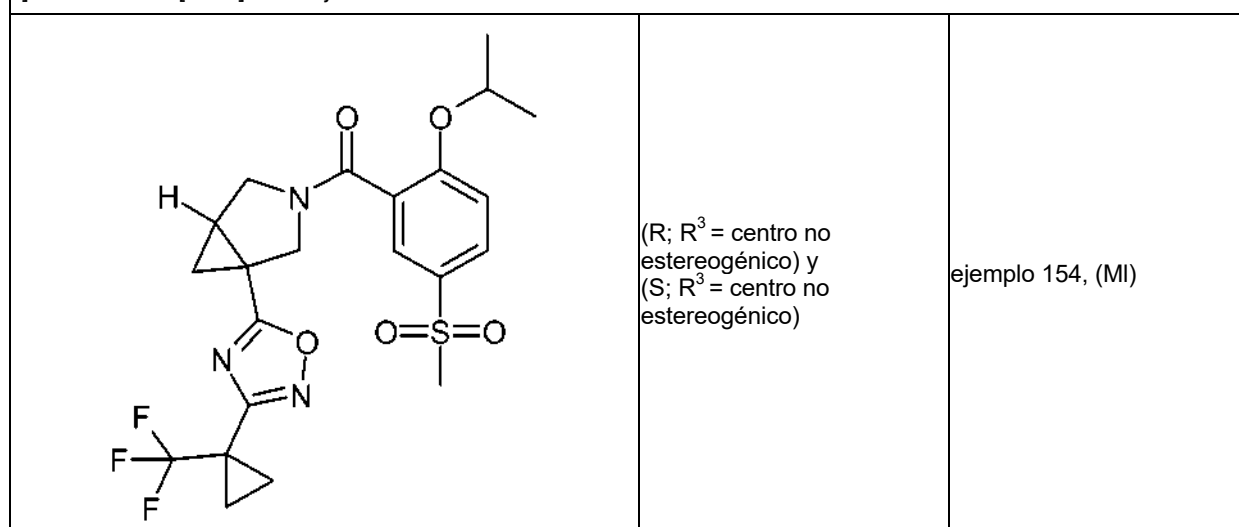
Familia de compuestos: Zz: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



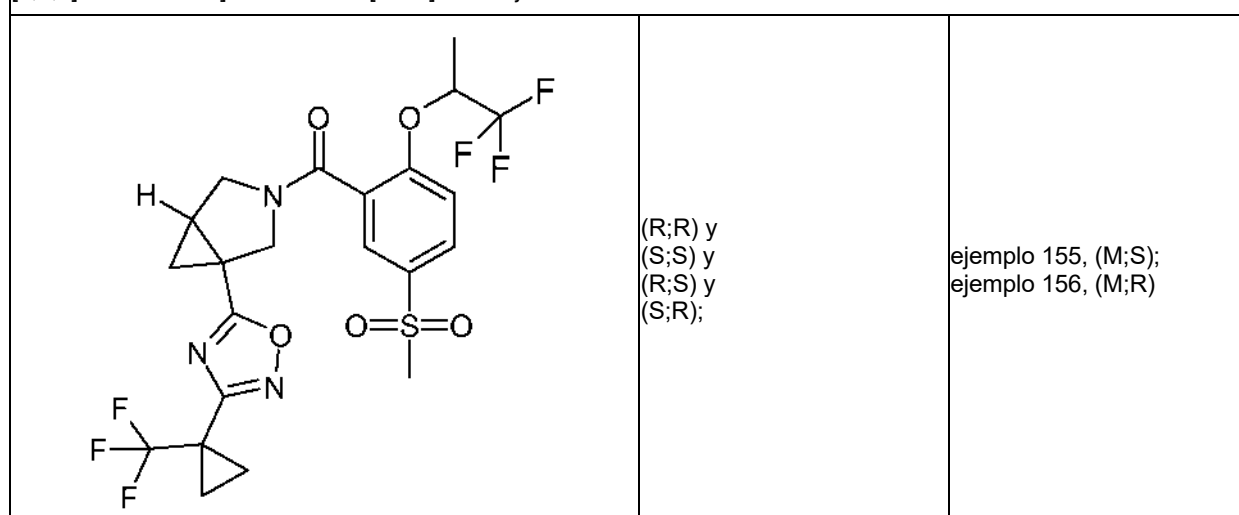
(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

ejemplo 148, (M;R);
ejemplo 149, (U;R);
ejemplo 150, (V;R);
ejemplo 151, (M;S);
ejemplo 152, (X;S);
ejemplo 153, (Y;S)

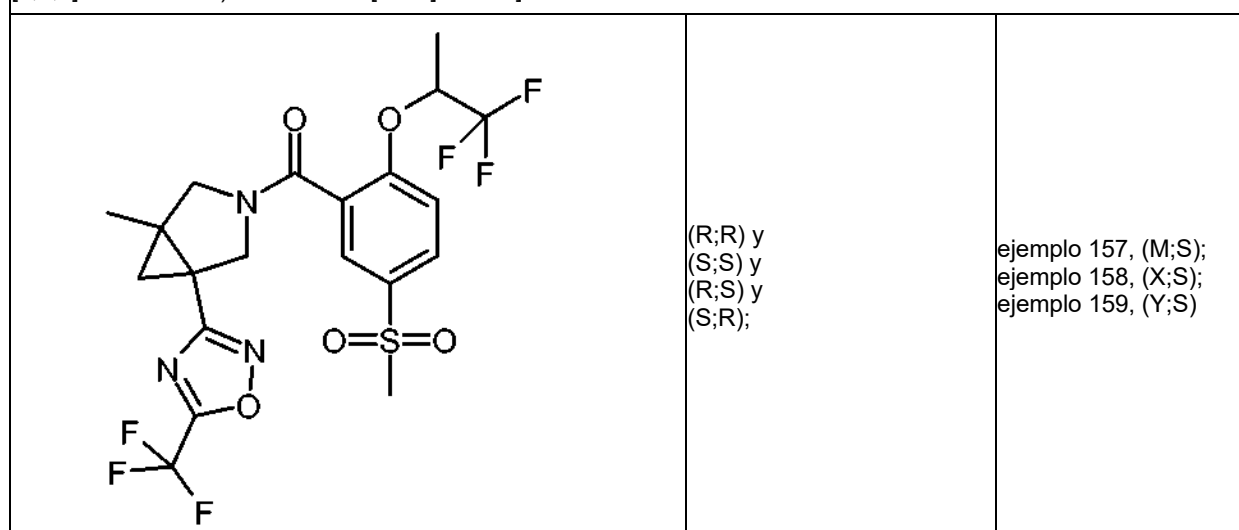
Familia de compuestos: Zza: (2-isopropoxi-5-metansulfonil-fenil)-{1-[3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-aza-biciclo [3.1.0]hex-3-il}-metanona



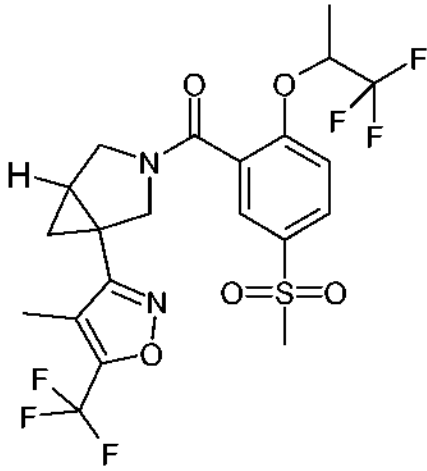
Familia de compuestos: Zzb: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-{1-[3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-metanona



Familia de compuestos: Zzc: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-metil-5-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



Familia de compuestos: Zzd: [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona



(R;R) y
(S;S) y
(R;S) y
(S;R);

ejemplo 160, (M;R);
ejemplo 161, (U;R);
ejemplo 162, (V;R);
ejemplo 163, (M;S);
ejemplo 164, (X;S);
ejemplo 165, (Y;S)

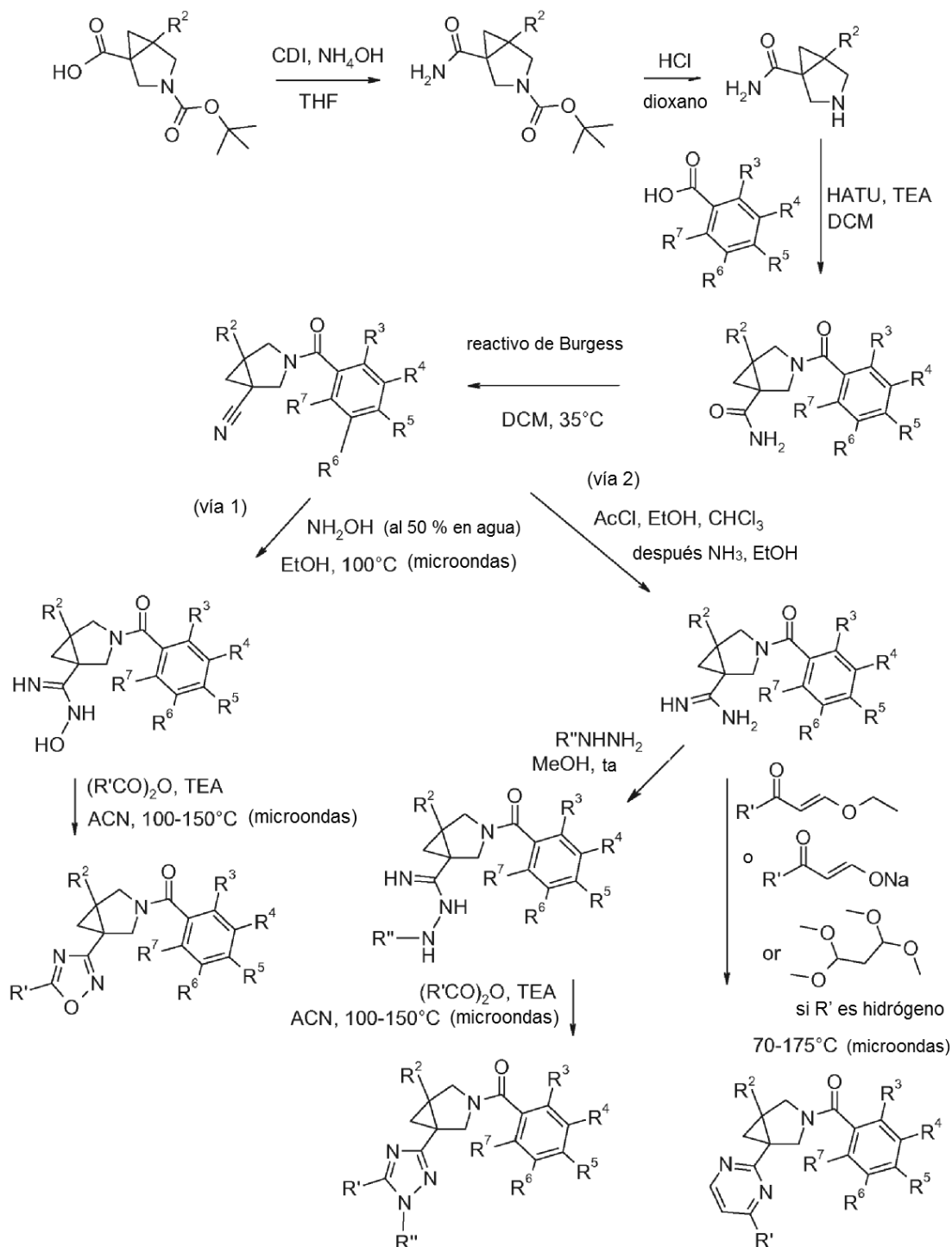
y siempre que sea apropiado las sales, preferentemente las sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos

5 PREPARACIÓN

Los siguientes esquemas deben ilustrar de forma general cómo elaborar los compuestos según la fórmula general (I) y los correspondientes compuestos intermedios a modo de ejemplo. Los sustituyentes abreviados pueden ser como se han definido anteriormente si no se definen de otro modo en el contexto de los esquemas.

10

Esquema 1

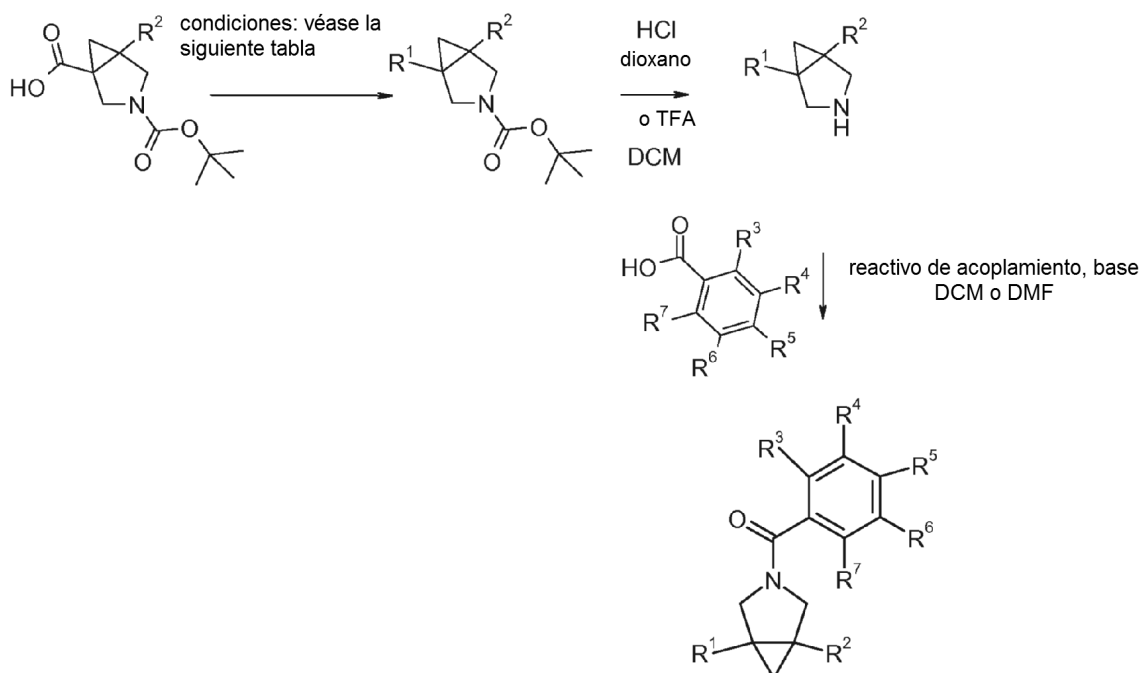


5 En el esquema 1 todos los sustituyentes desde R^1 hasta R^7 tienen el significado según se ha definido para la fórmula general (I) y todas las realizaciones de la invención que se refieren directamente a los mismos. R' y R'' = sustituyentes según se han definido para R^1 .

10 **Esquema 1:** en una primera etapa se acopla un derivado del 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico con hidróxido de amonio en presencia de 1,1'-carbodiimidazol en un disolvente apropiado como THF. El grupo protector Boc de la amida primaria resultante se desprotege con ácido clorhídrico en un disolvente apropiado como dioxano. El producto resultante se acopla con derivados del ácido benzoico en un disolvente apropiado como DMF y en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, HATU o TBTU) y de una base (por ejemplo, TEA o DIPEA). El grupo funcional de amida primaria de la benzamida resultante se convierte en un grupo

nitrilo funcional mediante el uso del reactivo de Burgess en DCM. Estos compuestos se hacen reaccionar con hidroxilamina (al 50 % en agua) en EtOH a unas temperaturas elevadas bajo radiación de microondas para dar las correspondientes amidoximas (vía 1). A continuación estos derivados se convierten en los derivados de 1,2,4-oxadiazol tras un tratamiento con anhídridos, una base (por ejemplo, TEA) y un disolvente apropiado como ACN a una temperatura elevada bajo radiación de microondas. Alternativamente, los nitrilos son convertidos en las correspondientes amidinas tras el tratamiento con AcCl en EtOH y CHCl₃ seguido de un tratamiento con amoníaco en EtOH (vía 2). Estos compuestos se hacen reaccionar con un derivado de 1,3-dicarbonilo o un equivalente sintético (por ejemplo, 1,1,3,3-tetrametoxipropano o 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona) para formar las correspondientes pirimidinas. Alternativamente, las amidinas se hacen reaccionar con hidrazinas en MeOH para dar las correspondientes amidrazonas. Estos derivados se convierten a continuación en los derivados de 1,2,4-triazol tras el tratamiento con anhídridos, una base (por ejemplo, TEA) y un disolvente apropiado como ACN a una temperatura elevada bajo radiación de microondas.

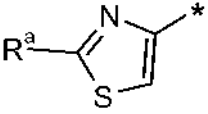
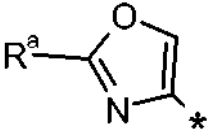
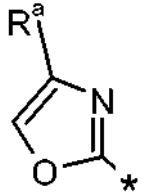
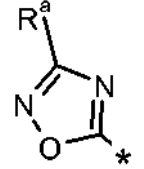
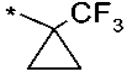
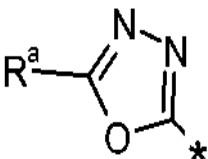

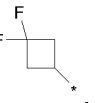
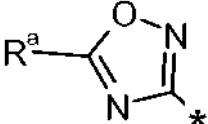
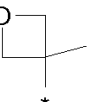
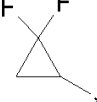



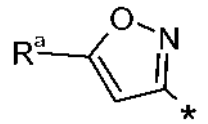
Esquema 2



En el esquema 2 todos los sustituyentes desde R¹ hasta R⁷ tienen el significado según se ha definido para la fórmula general (I), todas las realizaciones de la invención que se refieren directamente a la misma y específicamente el significado según se define en la siguiente tabla.

Esquema 2: se trata un derivado del 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico en las condiciones recogidas en la siguiente tabla para formar el 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico sustituido con un heteroarilo. R^a es un sustituyente del Het.

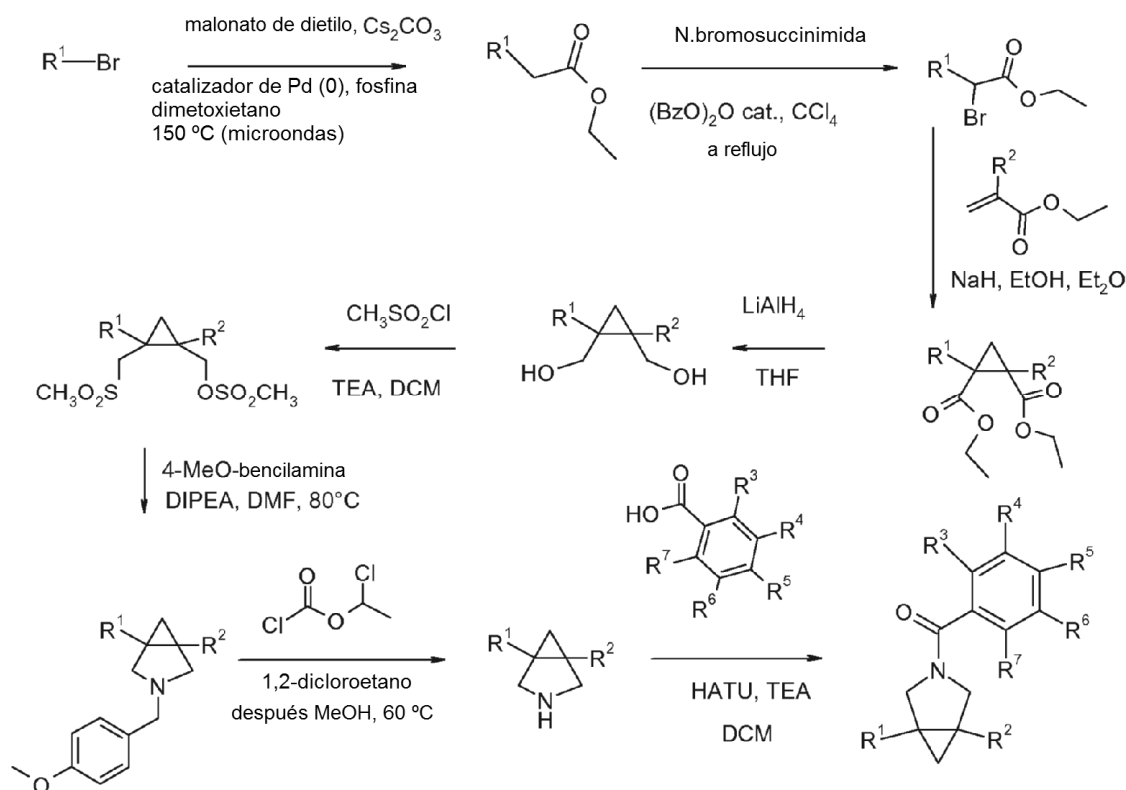
condiciones según se indican en el esquema 2	R ¹	R ^a
Reacción con un agente de acoplamiento (por ejemplo, TBTU, etc.) y una base (por ejemplo, TEA) seguido de un 2-amino-alcohol. Oxidación con peryodinato de Dess-Martin en diclorometano o acetonitrilo. Tratamiento con reactivo de Burgess en THF a unas temperaturas elevadas.		H-, H ₃ C-, F ₃ C-
Reacción con cloruro de oxalilo en THF seguido de un tratamiento con trimetilsilidiazometano seguido de ácido clorhídrico en dioxano. Reacción con una 2-amino-piridina en 1,2- dimetoxietano a unas temperaturas elevadas.		-

<p>Reacción con cloruro de oxalilo en THF seguido de un tratamiento con trimetilsilidiazometano seguido de ácido clorhídrico en dioxano. Reacción con una tioamida en EtOH.</p>		<p>H₃C-, F₃C-</p>
<p>Reacción con cloruro de oxalilo en THF o DCM seguido de un tratamiento con trimetilsilidiazometano seguido de ácido clorhídrico o bromhídrico. Reacción con una amida en 1-etil-2-pirrolidinona o EtOH a unas temperaturas elevadas.</p>		<p>H₃C-, ciclopropilo</p>
<p>Reacción con un agente de acoplamiento (por ejemplo, CDI, etc.) en THF seguido de hidróxido de amonio Reacción con una halocetona en etanol a unas temperaturas elevadas en etanol o en dioxano, opcionalmente seguido de un tratamiento con cloruro de metansulfonilo y TEA en DCM</p>		<p>H₃C-, F₃C-</p>
<p>Reacción con un agente de acoplamiento (por ejemplo, CDI, etc.) en DMF seguido de un derivado de N-hidroxiimidina (que puede obtenerse a partir del correspondiente nitrilo tras un tratamiento con hidroxilamina y carbonato de potasio en agua/EtOH o a partir de la correspondiente amida tras un tratamiento con un anhídrido en THF a unas temperaturas elevadas seguido de hidroxilamina y carbonato de potasio en MeOH) a unas temperaturas elevadas</p>		<p>H₃C-, F₃C-, ciclopropilo, </p>
<p>Reacción con un agente de acoplamiento (por ejemplo, TBTU, etc.) y una base (por ejemplo, DIPEA) seguido de una hidrazida de un ácido carboxílico. Tratamiento con reactivo de Burgess en 1,2-dicloroetano a unas temperaturas elevadas</p>		<p>H₃C-, ciclopropilo,  F₃C-,</p>
<p>Reacción con un agente de acoplamiento (por ejemplo, CDI) en THF seguido de hidróxido de amonio Tratamiento con reactivo de Burgess en DCM a unas temperaturas elevadas</p>		<p>F₃C-, ciclopropil-, CH₃-, CF₃C(CH₃)₂-,  , , CF₃CH₂-</p>
<p>Reacción con hidroxilamina en etanol a unas temperaturas elevadas</p>		<p>  , ,</p>
<p>Reacción de un anhídrido y TEA en ACN a unas temperaturas elevadas</p>		<p>  , </p>
<p>Reacción con CDI en DCM seguido de TEA y N,O-dimetilhidroxilamina Reacción con bromuro de metilmagnesio en THF Reacción con bis(trimetilsilil)amida de litio seguido de un tratamiento con un éster en THF Reacción con clorhidrato de hidroxilamina</p>		<p>F₃C-</p>

en metanol a unas temperaturas elevadas Tratamiento con un TEA seguido de un cloruro de sulfonilo en DCM		
a. Reacción con un agente de acoplamiento (por ejemplo, CDI, etc.) en DCM seguido de una base (por ejemplo, TEA) y N,O-dimetilhidroxilamina Reacción con bromuro de etilmagnesio en THF Reacción con diisopropilamida de litio seguido de un tratamiento con un acilimidazol en THF Reacción con clorhidrato de hidroxilamina en metanol a unas temperaturas elevadas Tratamiento con un TEA seguido de un cloruro de sulfonilo en DCM;		F ₃ C-
Reacción con hidruro de litio y aluminio en THF Reacción con peryodiano de Dess-Martin en DCM Reacción con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio en EtOH y agua Reacción con N-clorosuccinimida en DMF a 40 °C Tratamiento con un haloalqueno y TEA en DCM o CHCl ₃		H ₃ C-, F ₃ C-
Reacción con hidruro de litio y aluminio en THF Reacción con peryodiano de Dess-Martin en DCM Reacción con clorhidrato de hidroxilamina		H ₃ C-, F ₃ C-
y acetato de sodio en EtOH y agua Reacción con N-clorosuccinimida en DMF a 40 °C Tratamiento con un éter enólico y TEA en DCM		

5 Los derivados resultantes del 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-13-carboxílico sustituidos con un Het son desprotegidos con ácido clorhídrico o con TFA en un disolvente apropiado como dioxano. Los productos resultantes se acoplan con derivados del ácido benzoico en un disolvente apropiado como DMF y en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, HATU o TBTU) y de una base (por ejemplo, TEA o DIPEA).

Esquema 3



- 5 En el esquema 3 todos los sustituyentes desde R^1 hasta R^7 tienen el significado según se ha definido para la fórmula general (I) y todas las realizaciones de la invención que se refieren directamente a los mismos. R^1 -Br en la primera etapa: el Br está unido a un átomo de carbono.

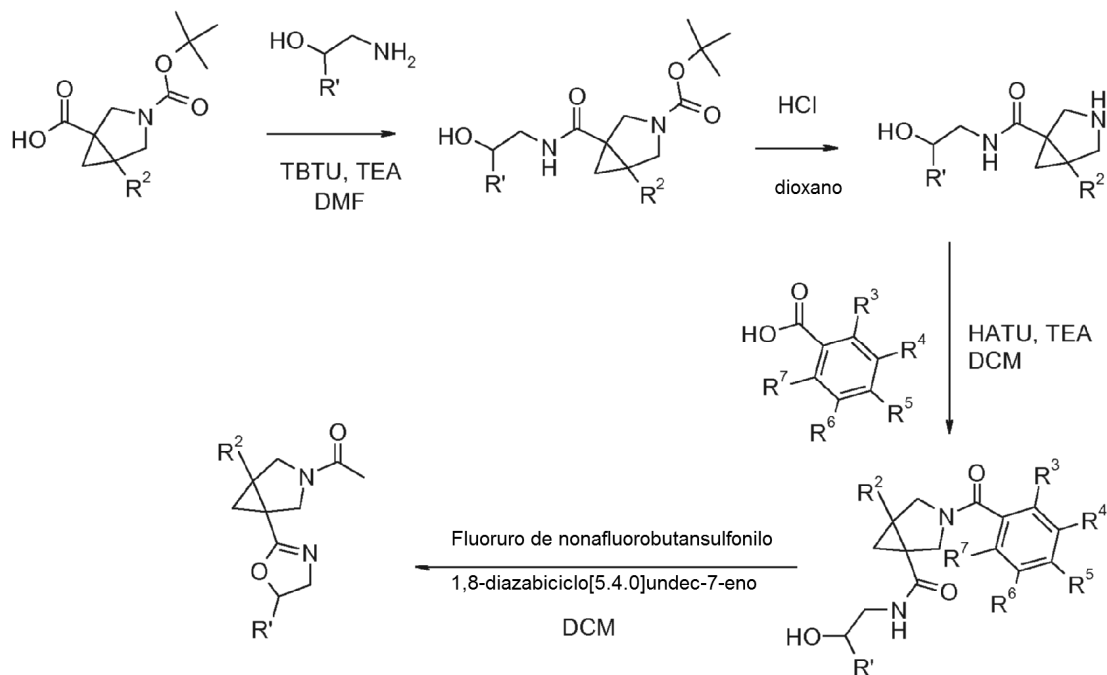
10 **Esquema 3:** en una primera etapa se tratan bromuros de heteroarilo con un derivado de malonato, una base (por ejemplo, carbonato de cesio), un catalizador de Pd (0) (por ejemplo, Pd_2dba_3) y una fosfina (por ejemplo, $t-Bu_3P$) en un disolvente apropiado como dimetoxietano a unas temperaturas elevadas. Los derivados resultantes sustituidos con acetilo son bromados con una fuente de bromo (por ejemplo, N-bromosuccinimida) y un iniciador radicalico (por ejemplo, peróxido de benzoilo) en un disolvente apropiado como tetracloruro de carbono a unas temperaturas elevadas.

15 Los bromuros resultantes se tratan a su vez con un derivado de acrilato, una base (por ejemplo, NaH) y etanol en éter dietílico proporcionando un derivado de ciclopropano. Los dos grupos funcionales éster de dichos compuestos son convertidos en un diol acoplado mediante el uso de un agente reductor (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio) en un disolvente apropiado como THF. Los dioles son convertidos a su vez en grupos salientes tales como mesilatos tras un tratamiento con cloruro de metansulfonilo, una base (por ejemplo, TEA) en DCM. El cierre del anillo a derivados de piperidina se realiza mediante el empleo de una amina (por ejemplo, 4-MeO-bencilamina), una base (por ejemplo, DIPEA) en un disolvente apropiado como DMF a unas temperaturas elevadas.

20 Las NH-piperidinas se obtienen mediante la desprotección de dichos compuestos, por ejemplo, en el caso de una protección con 4-MeO-bencilo, mediante el tratamiento con cloroformiato de 1-cloroetilo en 1,2-dicloroetano seguido de MeOH a unas temperaturas elevadas. Los productos resultantes son acoplados con derivados del ácido benzoico en un disolvente apropiado como DMF y en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, HATU o TBTU) y una base (por ejemplo, TEA o DIPEA).

25

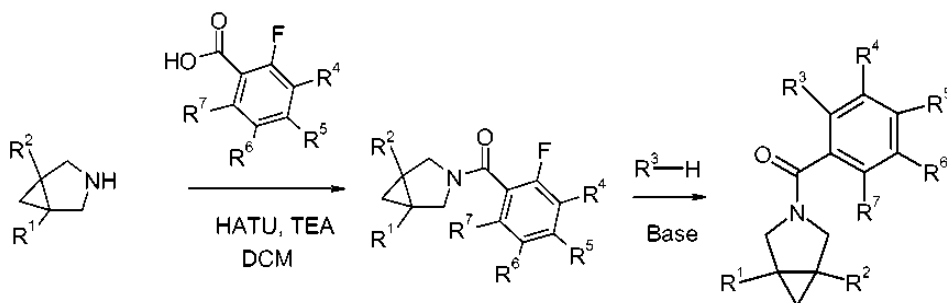
Esquema 4



5 En el esquema 4 todos los sustituyentes desde R² hasta R⁷ tienen el significado según se ha definido para la fórmula general (I) y todas las realizaciones de la invención que se refieren directamente a los mismos. R' = un sustituyente según se ha definido para R¹, por ejemplo, -CF₃.

10 **Esquema 4:** en una primera etapa se acopla un derivado del 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico con un amino alcohol en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, TBTU), de una base (por ejemplo, TEA) un disolvente apropiado como DMF. El grupo protector Boc de las amidas resultantes es desprotegido con ácido clorhídrico en un disolvente apropiado como dioxano. Los productos resultantes se acoplan con derivados del ácido benzoico en un disolvente apropiado como DMF y en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, HATU o TBTU) y de una base (por ejemplo, TEA o DIPEA). La formación del dihidrooxazol se consigue tras el tratamiento con fluoruro de nonafluorobutansulfonilo, una base (por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) en DCM.

Esquema 5

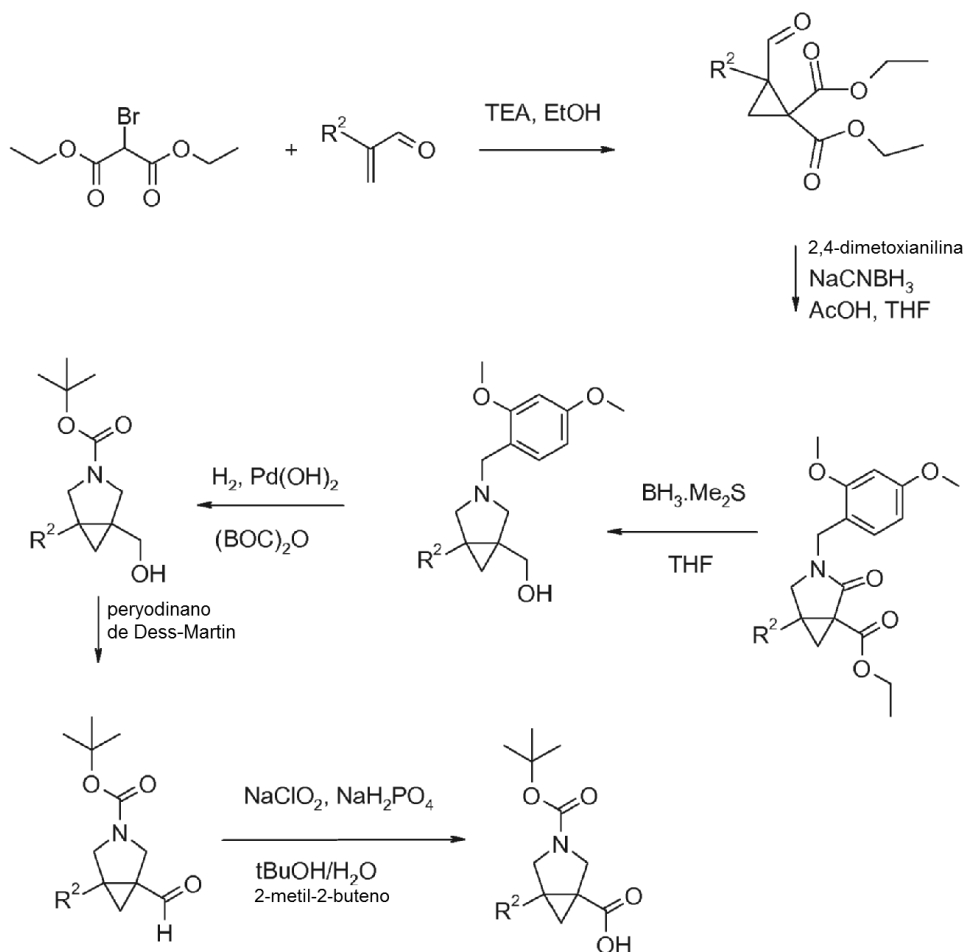


20 En el esquema 5 todos los sustituyentes desde R¹ hasta R⁷ tienen el significado según se ha definido para la fórmula general (I) y todas las realizaciones de la invención que se refieren directamente a los mismos.

25 **Esquema 5:** en una primera etapa se acopla un derivado de 1-heteroaryl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexano con derivados del ácido fluorobenzoico en un disolvente apropiado como DMF y en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, HATU) y de una base (por ejemplo, DIPEA). R³ es instalado posteriormente mediante la sustitución del flúor tras el tratamiento con R³-H y una base (por ejemplo, NaH o KOtBu) en un disolvente apropiado como THF o DMF.

30 Los derivados del 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico están disponibles en proveedores comerciales o, como alternativa, pueden ser sintetizados siguiendo la metodología descrita en el Esquema 6.

Esquema 6

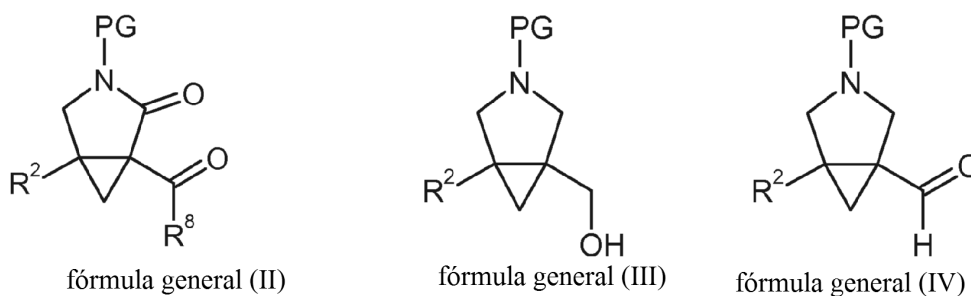


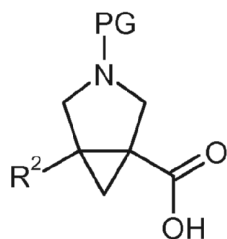
5 En el esquema 6, el sustituyente R^2 tiene el significado según se ha definido para la fórmula general (I) y todas las realizaciones de la invención que se refieren directamente al mismo.

10 Esquema 6: en una primera etapa se trata un derivado de bromo-malonato con un derivado de acrilato, una base (por ejemplo, TEA) en etanol, proporcionando un derivado de ciclopropano. En total se construye un anillo de pirrolidona sometiendo este compuesto a unas condiciones de aminación reductora. La pirrolidona es convertida a su vez en un derivado de pirrolidina con un agente reductor (por ejemplo, un complejo de borano-sulfuro de dimetilo). Las N-Boc-pirrolidinas se obtienen mediante la desprotección de dichos compuestos, por ejemplo, en el caso de una protección con 2,4-dimetoxi-bencilo, mediante una hidrogenación catalizada por un metal en presencia de dicarbonato de di-terc-butilo. Los derivados del 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico se preparan mediante la oxidación de los correspondientes alcoholes, por ejemplo, mediante el tratamiento con peryodinano de Dess-Martin seguido de clorito de sodio.

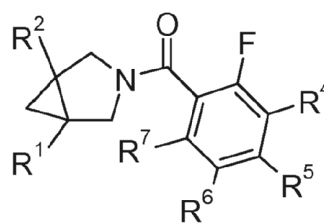
Los anteriores procesos de elaboración según los esquemas 1, 2, 3, 4, 5 o 6 están entre otros aspectos de la presente invención.

20 Los compuestos intermedios según se han descrito en los anteriores procesos de elaboración según los esquemas 1, 2, 3, 4, 5 o 6 constituyen otro aspecto de la presente invención, específicamente con respecto a los compuestos intermedios según cualquiera de las siguientes fórmulas generales (II), (III), (IV), (V) y (VI):





fórmula general (V)



fórmula general (VI)

en las que en cada una de esas fórmulas independientes

5 R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado según se ha definido para la fórmula general (I), refiriéndose todas las realizaciones a los mismos y específicamente el significado según se ha definido en la tabla según se ha descrito para el esquema 2,

10 R^2 en las fórmulas generales (II) hasta (V) se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4-} , alquilo C_{1-4-O-} , $-CN$ y cicloalquilo C_{3-6-} ,

R^2 en la fórmula general (VI) se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4-} , alquilo C_{1-4-O-} , $-CN$ y cicloalquilo C_{3-6-} ,

15 en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_{1-4-} , alquilo C_{1-4-O-} y cicloalquilo C_{3-6-} puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y $-CN$;

20 R^8 es alquilo C_{1-4-O-} , opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí entre el grupo de flúor, cloro, bromo, $-CN$, alquilo C_{1-4-O-} , alquilo C_{1-4-} , fenilo y bencilo, en los que fenilo y bencilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí entre el grupo de flúor, cloro, bromo, $-CN$, alquilo C_{1-4-O-} , alquilo C_{1-4-} ;

25 PG se selecciona entre el grupo que consiste en terc-butoxicarbonil-, 9-fluorenilmetoxicarbonil-, bencil-, 2,4-dimetoxibencil-.

30 Son específicamente preferidos aquellos compuestos intermedios según las fórmulas generales (II), (III), (IV), (V) y (VI), en los que cualquiera de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen los significados según los compuestos específicos ejemplificados de las familias de compuestos de la Tabla 1 junto con los que PG es terc-butoxicarbonil-, 9-fluorenilmetoxicarbonil-, bencil-, 2,4-dimetoxibencil-.

Entre los compuestos intermedios más preferidos están aquellos según las fórmulas generales (III), (V) y (VI).

35 Los compuestos intermedios según las fórmulas generales (II), (III), (IV), (V) y (VI) pueden elaborarse según, o de forma análoga a, los procesos descritos en los esquemas 1 hasta 6, y con respecto a los grupos protectores de la función nitrógeno del molde de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, mediante las condiciones para la adición de estos grupos protectores y la eliminación de los mismos según se describe en el anteriormente mencionado libro de Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene.

40 MÉTODO DE TRATAMIENTO

45 La presente invención se refiere a compuestos que son considerados eficaces en el tratamiento de enfermedades (los compuestos activos según la fórmula general (I), y específicamente las clases de familias de compuestos y los miembros de las mismas). Estos compuestos activos según la invención son eficaces e inhibidores selectivos del transportador de glicina 1 (GlyT1). Por lo tanto, los conceptos medicinales analizados anteriormente, específicamente en la sección de "Antecedentes de la invención" en la parte introductoria de esta descripción, se consideran de gran interés como campo de aplicación para los compuestos activos de la presente invención. Los compuestos activos de la presente invención pueden usarse para el desarrollo de medicamentos. Dichos medicamentos deben usarse preferentemente para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición del GlyT1 puede evolucionar en un efecto terapéutico, profiláctico o modificador de la enfermedad. Preferiblemente los medicamentos deben ser usados para el tratamiento de enfermedades tales como psicosis, disfunciones en la memoria y el aprendizaje, esquizofrenia (los síntomas positivos y negativos y el deterioro cognitivo relacionado con la esquizofrenia), demencia como la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades en las que los procesos cognitivos están deteriorados, tales como trastornos por déficit de atención, epilepsia y/o trastorno bipolar.

55 Los medicamentos son para su uso en un método, preferentemente en un método terapéutico, o en un método para

mejorar la percepción, la concentración, las funciones intelectuales, el aprendizaje o la memoria, como los que se producen en particular en afecciones, enfermedades y/o síndromes tales como:

5 deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo leve amnésico, deterioros en el aprendizaje y la memoria relacionados con la edad, pérdidas de memoria relacionadas con la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, apoplejía, demencia que aparece después de las apoplejías (demencia post-apoplejía), demencia post-traumática, deterioros en la concentración en general, deterioros en la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer prodrómica, demencia por cuerpos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales, incluyendo el síndrome de
10 Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por el VIH, epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal, psicosis de Korsakoff o deterioro cognitivo relacionado con la esquizofrenia, depresión, epilepsia, trastorno esquizoafectivo o trastorno bipolar.

15 Otro aspecto de la presente invención concierne a compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad que es accesible mediante la inhibición del GlyT1, en particular trastornos del sueño como insomnio o narcolepsia, trastorno bipolar, depresión, trastornos por uso / trastornos por abuso de sustancias, trastornos en la audición, trastorno por déficit de atención (hiperactivo), dolor inflamatorio, dolor neuropático o trastornos del espectro autista.

20 Por lo tanto, el aspecto médico de la presente invención puede resumirse en que se considera que un compuesto según la fórmula (I) como se define en el presente documento, en particular las especies de compuestos activos definidas específicamente para su uso en o como un medicamento.

Dicho medicamento es preferentemente para un método terapéutico o profiláctico, preferentemente terapéutico, en el tratamiento de una enfermedad del SNC.

25 En un uso alternativo, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad del SNC, cuyo tratamiento es accesible mediante la inhibición del GlyT1.

En un uso alternativo, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que es accesible mediante la inhibición del GlyT1. En un uso alternativo, el medicamento es para el uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, de la esquizofrenia (síntomas positivos y negativos) o de un deterioro cognitivo
30 relacionado con la enfermedad de Alzheimer o relacionado con la esquizofrenia.

En un aspecto más de la invención, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en el método de tratamiento o de prevención de una afección o de una enfermedad seleccionada entre los grupos indicados anteriormente de afecciones y enfermedades, en el que el método comprende la administración de una cantidad
35 terapéuticamente eficaz de un compuesto activo según la invención a un ser humano en necesidad del mismo.

El intervalo de dosis de un compuesto activo de la presente invención aplicable al día es habitualmente de entre 0,1 y 5.000 mg, preferentemente de entre 0,1 y 1.000 mg, preferentemente de entre 2 y 500 mg, más preferentemente de entre 5 y 250 mg, lo más preferentemente de entre 10 y 100 mg. Una unidad de dosificación (por ejemplo, un comprimido) puede contener preferentemente entre 2 y 250 mg, particularmente preferentemente entre 10 y 100 mg
40 de los compuestos activos según la invención.

Otro aspecto de la invención concierne a los compuestos activos de la invención para su uso en un método terapéutico o para su uso como un medicamento. Si se indica, el método terapéutico o el medicamento es preferentemente para el tratamiento de una afección o de una enfermedad seleccionada entre el grupo de
45 afecciones o enfermedades que se han descrito anteriormente en esta sección, que se titula "MÉTODO DE TRATAMIENTO".

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

50 Las preparaciones adecuadas para la administración de los compuestos activos según la invención serán evidentes para los expertos habituales en la materia e incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, capsulas, supositorios, tabletas, pastillas, soluciones, jarabes, elixires, sobrecillos, inyectables, inhaladores y polvos, etc. El contenido del (los) compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) debe estar en el intervalo de entre el 0,05 y el 90 % en peso, preferentemente de entre el 0,1 y el 50 % en peso de la composición como un todo.

55 Los comprimidos adecuados pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando uno o más compuestos activos según la fórmula (I) con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes, portadores, disgregantes, adyuvantes, tensioactivos, aglutinantes y/o lubricantes. Los comprimidos también pueden consistir en varias capas.

60 Ejemplos

Algunos ejemplos que podrían ilustrar las posibles formulaciones farmacéuticas, sin pretender que sean limitantes:

65 El término "sustancia activa" representa uno o más compuestos activos según la invención, incluyendo las sales de los mismos. En el caso de una de las anteriormente mencionadas combinaciones con una o más de otras sustancias activas, el término "sustancia activa" también puede incluir las sustancias activas adicionales.

Deberían considerarse los procedimientos habituales para la preparación de cualquiera de las formulaciones farmacéuticas mencionadas en el presente documento

CÁPSULAS DE GELATINA DURA

sustancia activa	150,0 mg
lactosa	87,0 mg
almidón de maíz (seco)	80,0 mg
estearato de magnesio	3,0 mg
	<u>320,0 mg</u>

COMPOSICIÓN DE SUPOSITORIO

sustancia activa	150,0 mg
polietilenglicol 1500	550,0 mg
polietilenglicol 6000	460,0 mg
monoestearato de polioxietilén sorbitano	840,0 mg
	<u>2000,0 mg</u>

COMPRIMIDOS

sustancia activa	100,0 mg	150 mg
lactosa	80,0 mg	89,0 mg
almidón de maíz	34,0 mg	40,0 mg
polivinilpirrolidona	4,0 mg	10 mg
estearato de magnesio	2,0 mg	1,0 mg
	<u>220,0 mg</u>	<u>300,0 mg</u>

5

TERAPIA DE COMBINACIÓN /

COMBINACIÓN CON OTRAS SUSTANCIAS ACTIVAS

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una terapia de combinación en la que se administra un compuesto activo según la presente invención junto con otro compuesto activo. Consecuentemente, la invención también se refiere a las formulaciones farmacéuticas que proporcionan dicha combinación de principios activos, en las que uno de los mismos es un compuesto activo de la presente invención. Dichas combinaciones pueden ser combinaciones de dosis fijas (los principios activos que se van a combinar se someten a la misma formulación farmacéutica) o combinaciones de dosis libres (los principios activos están en formulaciones farmacéuticas individuales).

20 Consecuentemente, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una combinación de cada uno de los compuestos activos de la presente invención, preferentemente al menos un compuesto activo según la presente invención, con otro compuesto activo, por ejemplo, seleccionado entre el grupo de antipsicóticos tales como haloperidol, clozapina, risperidona, quetiapina, aripripazol, asenapina y olanzapina; antidepresivos tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores dobles de la recaptación de serotonina/noradrenalina; estabilizantes del estado de ánimo tales como valproato de litio y lamotrigina; inhibidores de la beta-secretasa; inhibidores de la gamma-secretasa; moduladores de la gamma-secretasa; inhibidores de la agregación amiloide tales como, por ejemplo, esciloinositol; sustancias que modifican o actúan directa o indirectamente, neuroprotectoras y/o modificadoras de la enfermedad; antioxidantes, tales como, por ejemplo, la vitamina E, ginko biloba o ginkólido; sustancias antiinflamatorias, tales como, por ejemplo, inhibidores de la COX, AINE que contienen adicionalmente o exclusivamente propiedades reductoras de la A β (Abeta); inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, tales como las estatinas; inhibidores de la esterasa de acetilcolina, tales como donepezilo, rivastigmina, tacrina, galantamina; antagonistas del receptor de NMDA tales como, por ejemplo, memantina; agonistas del receptor de AMPA; moduladores positivos del receptor de AMPA, AMPcinas, inhibidores del transportador de glicina 1; inhibidores de la recaptación del receptor de monoamina; sustancias que modulan la concentración o la liberación de neurotransmisores; sustancias que inducen la secreción de la hormona de crecimiento, tales como mesilato de ibutamoreno y capromorelina; antagonistas o agonistas inversos del receptor CB-1; antibióticos tales como minociclina o rifampicina; inhibidores de la PDE1, de la PDE2, de la PDE4, de la PDE5, de la PDE9 o de la PDE10, agonistas inversos del receptor del GABAA; agonistas inversos del receptor del GABAA alfa5; antagonistas del receptor del GABAA; agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos del receptor nicotínico; agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos del receptor alfa4beta2 nicotínico; agonistas o agonistas parciales del receptor alfa7 nicotínico; antagonistas del receptor de histamina H3; agonistas o agonistas parciales del receptor de la 5-HT4; antagonistas del receptor de la 5-HT6; antagonistas del adrenergico alfa2, antagonistas del calcio; agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos del receptor muscarínico M1; antagonistas del receptor muscarínico M2; antagonistas del receptor muscarínico M4; moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico M4; moduladores alostéricos positivos del receptor metabotrópico del glutamato 5; antagonistas del receptor metabotrópico del glutamato 2; agonistas del receptor metabotrópico del glutamato 2/3; moduladores alostéricos positivos del receptor metabotrópico del glutamato 2 y otras sustancias que modulan los receptores o las enzimas de una forma tal que se aumente la eficacia y/o la seguridad de los compuestos activos según la invención y/o se reduzcan los efectos secundarios no deseados.

45

Los compuestos activos según la invención también pueden usarse junto con inmunoterapias tales como, por ejemplo, una inmunización activa con Abeta o con partes de la misma, o una inmunización pasiva con anticuerpos anti-Abeta humanizados o fragmentos de anticuerpos para el tratamiento de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

5 Los compuestos activos según la invención también pueden combinarse con antipsicóticos como haloperidol, flupentixol, fluspirileno, clorprotixeno, protipendilo, levomepromazina, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, paliperidona, amisulprida, ziprasidona, aripiprazol, sulpirida, zotepina, sertindol, flufenazina, perfenazina, perazina, promazina, clorpromazina, levomepromazina, benperidol, bromperidol, pimozid, melperona, pipamperona, 10 ioperidona, asenapina, perospirona, blonanserina, lurasidona.

Los compuestos activos según la invención también pueden combinarse con antidepresivos como amitriptilina, clorhidrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL).

15 O los compuestos activos según la invención también pueden combinarse con inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT) tales como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL) escitalopram (LEXAPRO, CIPRALEX), clomipramina (ANAFRANIL), duloxetina (CYM-BALTA), femoxetina (MALEXIL), fenfluramina (PONDIMIN), norfenfluramina, fluoxetina (PROZAC), fluvoxamina (LUVOX), indalpina, milnacipran (IXEL), paroxetina (PAXIL, SEROXAT), sertralina (ZOLOFT, LUSTRAL), trazodona (DESYREL, MOLIPAXIN), venlafaxina (EFFEXOR), 20 zimelidina (NORMUD, ZELMID), bicifadina, desvenlafaxina (PRISTIQ), brasofensme y tesofensina.

Las combinaciones según la presente invención pueden proporcionarse simultáneamente en una misma forma de dosificación, es decir, en forma de una preparación de combinación, por ejemplo, los dos componentes pueden ser 25 incorporados en un comprimido, por ejemplo, en diferentes capas de dicho comprimido. La combinación también puede proporcionarse por separado, en forma de una combinación libre, es decir, los compuestos activos de la presente invención se proporcionan en una forma de dosificación, y uno o más de los anteriormente mencionados compañeros de combinación se proporcionan en otra forma de dosificación.

Estas dos formas de dosificación pueden ser formas de dosificación iguales, por ejemplo, una administración 30 conjunta de dos comprimidos, conteniendo una, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto activo de la presente invención, y conteniendo una, una cantidad terapéuticamente eficaz del anteriormente mencionado compañero de combinación. También es posible combinar diferentes formas de administración, si se desea. Puede proporcionarse cualquier tipo de forma de administración adecuada.

35 El compuesto activo según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, junto con otra sustancia activa, pueden usarse simultáneamente o en momentos escalonados, pero particularmente cercanos en el tiempo. Si se administran simultáneamente, las dos sustancias activas son administradas conjuntamente al paciente; si se administran en momentos escalonados, las dos sustancias activas son administradas al paciente sucesivamente en un periodo menor o igual a 12, particularmente menor o igual a 6 horas.

40 Las formas de dosificación o de administración no están limitadas, en el marco de la presente invención puede usarse cualquier forma de dosificación adecuada. Algunos ejemplos de formas de dosificación pueden seleccionarse entre preparaciones sólidas tales como parches, comprimidos, cápsulas, píldoras, pellas, grageas, polvos, pastillas, 45 supositorios, preparaciones líquidas tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, gotas, jarabes, elixires, o preparaciones gaseosas tales como aerosoles, pulverizadores y similares.

Las formas de dosificación se formulan ventajosamente en unidades de dosificación, estando adaptada cada unidad de dosificación para suministrar una única dosis de cada componente activo que está presente. Dependiendo de la 50 vía de administración y de la forma de dosificación, los ingredientes serán seleccionados consecuentemente.

La dosis de los compañeros de combinación mencionados anteriormente puede ser convenientemente de desde 1/5 de la menor dosis recomendada normalmente, hasta 1/1 de la dosis recomendada normalmente.

55 Las formas de dosificación son administradas al paciente, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 veces al día dependiendo de la naturaleza de la formulación. En el caso de formulaciones de liberación retardada o prolongada, o de otras formulaciones farmacéuticas, puede aplicarse lo mismo de forma diferente (por ejemplo, una vez a la semana o al mes, etc.). Se prefiere que los compuestos activos de la invención sean administrados tres o menos veces, más preferentemente una o dos veces al día.

60 ENSAYO BIOLÓGICO

Efecto *in vitro*:

El efecto *in vitro* de los compuestos activos de la invención puede demostrarse con el siguiente ensayo biológico.

65

Protocolo de ensayo del GlyT1:

5 Pueden usarse tanto células que expresan de forma endógena el transportador GlyT1, como las células JAR (células de coriocarcinoma placentario humano; por ejemplo, el documento WO 2008/002583) o células SK-N-MC (células de neuroblastoma humano; Depoortere et al., 2005, Neuropsychopharmacology 30: 1963-1985) como neuronas primarias o células que han sido transfectadas con un plásmido que codifica el ADNc de un transportador GlyT1 funcional y expresan de forma estable o temporal el GlyT1 (por ejemplo, el documento WO 2006/08200) para monitorizar la captación de glicina en las células. Pueden aplicarse los diferentes protocolos para la determinación de la captación de glicina las células descritos anteriormente para la identificación y la clasificación de los compuestos que interfieren en la captación de la glicina en la célula seleccionada.

10 Los compuestos descritos en los siguientes ejemplos fueron caracterizados mediante el uso de células SK-N-MC humanas (número de la ATCC HTB-10) que expresan de forma endógena el transportador GlyT1, que es responsable de la captación de glicina en estas células, y la captación de glicina en esas células se monitoriza mediante el uso del formato de ensayo Cytostar-T (GE Healthcare, RPNQ0162) que se basa en la captación de glicina radioactiva por parte de las células que se han puesto en contacto con el líquido de centelleo contenido en la base de la placa. La desintegración radioactiva se convierte en una señal luminosa basándose en la integración de la matriz de centelleo de la placa de ensayo. La captación se registra como cinética y se usa la pendiente de los recuentos medidos con el tiempo para el cálculo de la CI_{50} .

20 En detalle, se siembran las células SK-N-MC en placas de ensayo Cytostar-T de 96 pocillos a una densidad de 200.000 células/pocillo y se cultivan durante 16-18 horas hasta confluencia en medio de cultivo según recomienda la ATCC. Antes de comenzar el ensayo, las células se lavan una vez con HBSS (solución salina tamponada de Hank; Sigma, H8264) que contiene alanina 5 mM (denominada aquí HBSS/Ala) y a continuación se añaden los siguientes reactivos:

- 25
1. 80 μ l/pocillo de HBSS/Ala
 2. 20 μ l/pocillo de HBSS/Ala que contiene 6x la concentración del compuesto en DMSO al 6 %
 3. aprox. 5-10 min de incubación
 - 30 4. 20 μ l/pocillo de glicina 3 μ M (3 H-glicina (Perkin Elmer, NET004001MC, actividad específica: 52 Ci/mmol; diluida a 1:1 con glicina sin marcar) en HBSS/Ala.

En el ensayo final, la concentración de glicina es de 500 nM (250 nM derivada de la 3 H-glicina Perkin Elmer, 250 nM de la glicina sin marcar), la concentración de DMSO es del 1 %.

35 La placa de ensayo se coloca, inmediatamente después de la adición de la 3 H-glicina, en un contador Micro-Beta (Perkin Elmer) y se registra la señal durante 60 min.

Para calcular la captación se determina la pendiente del intervalo lineal de la cinética mediante el uso de GraphPadPrism, y para las diferentes pendientes en las concentraciones seleccionadas, las CI_{50} se calculan mediante el ajuste de la curva mediante el uso del programa informático GraphPadPrism.

40 La captación máxima de glicina en cada experimento es determinada mediante la incubación de las células SK-N-MC con sustrato pero sin inhibidor. La captación de glicina no específica por parte de las células es determinada mediante la incubación de las células con sustrato y un inhibidor del GlyT1 de referencia, por ejemplo, RG-1678 10 μ M (Pinard et al., 2010, J. Med. Chem. 53 (12): 4603-14).

Los compuestos se diluyen a partir de soluciones madre 10 mM y en general, para la determinación de las CI_{50} , se usan 8 concentraciones de compuesto.

45

Número de ejemplo	CI_{50} [nM]
1	39
2	18
3	1016
4	9
5	1375
6	16.5

Número de ejemplo	CI_{50} [nM]
7	4
8	474
9	18
10	42
11	175
12	18

Número de ejemplo	CI_{50} [nM]
13	9
14	67
15	14
16	10
17	157
18	106

ES 2 623 006 T3

Número de ejemplo	CI50 [nM]
19	5
20	101
21	21
22	5
23	181
24	911
25	22
26	8
27	5
28	1438
29	11
30	5
31	1005
32	26
33	190
34	98
35	101
36	62
37	34
38	89
39	143
40	19
41	6
42	6

Número de ejemplo	CI50 [nM]
43	251
44	397
45	2
46	29
47	7
48	886
49	19
50	6
51	461
52	15
53	70
54	16
55	22
56	233
57	354
58	17
59	8
60	372
61	8
62	10
63	10
64	4
65	9
66	4

Número de ejemplo	CI50 [nM]
67	100
68	7
69	3
70	155
71	184
72	17
73	9
74	4
75	no
76	10
77	113
78	7
79	6
80	3
81	6
82	782
83	3
84	16
86	20
87	2362
88	168
89	97
90	2247
91	112

Número de ejemplo	CI50 [nM]
92	25
93	11
94	2911
95	131
96	27
97	8
98	1895
99	291
100	916
101	15
102	18
103	7
104	292
105	7
106	248
107	5
108	10
109	45
110	1134
111	257
113	216
114	171
116	10
117	6

Número de ejemplo	CI50 [nM]
118	700
119	11
120	6
121	349
122	21
123	13
124	503
125	31
126	16
127	2659
128	6
129	147
130	3
131	19
132	3
133	403
134	8
135	7
136	120
138	261
139	253
140	3000
141	764
142	3

Número de ejemplo	CI50 [nM]
143	7
144	164
145	7
146	9
147	18
148	9
149	8
150	232
151	10
152	10
153	1200
154	72
155	36
156	11
157	147
158	85
159	953
160	8
161	9
162	387
163	16
164	28
165	394

5

Se prefieren los compuestos con un valor de la CI₅₀ de entre > 1 y 1000 nM, son más preferidos los compuestos activos con un valor de la CI₅₀ de entre > 1 y 500 nM, son más preferidos los compuestos con un valor de la CI₅₀ de entre > 1 y 150 nM.

Efecto *in vivo*:

10

Se cree que los resultados de eficacia positiva *in vitro* de los compuestos activos de la presente invención se traducen en una eficacia positiva *in vivo*.

5 El efecto *in vivo* de los compuestos activos de esta invención puede ensayarse con respecto al aumento de la glicina en el LCR según Perry et al. 2008 (Neuropharmacology 55: 743-754), en la prueba de hiperlocomoción inducida por psicoestimulantes según Boulay et al. 2008 (Pharmacol. Biochem. Behav. 91: 47-58) o en la prueba de reconocimiento social según Shimazaki et al. 2010 (Psychopharmacology 209: 263-270). Para información adicional relativa a las pruebas biológicas, también se mencionan estas tres citas.

Además de la propiedad de inhibición frente al transportador GlyT1 objetivo, los compuestos activos según la presente invención pueden proporcionar unas propiedades farmacocinéticas ventajosas adicionales.

10 Por ejemplo, los compuestos activos según la invención pueden mostrar una o más ventajas en el área de seguridad, equilibrio metabólico, bajo riesgo de provocar una interacción farmacológica y/o un aclaramiento equilibrado.

15 Los compuestos activos también podrían mostrar una o más ventajas adicionales o alternativas en el área de biodisponibilidad, elevada fracción absorbida, propiedades de transporte hematoencefálico, un tiempo de permanencia (mrt) favorable (por ejemplo, una elevada media), una exposición favorable en el compartimento del efecto, y así sucesivamente.

20 ELABORACIÓN QUÍMICA

Abreviaturas:

Ac	acetilo
ACN	acetonitrilo
APCI	ionización química a la presión atmosférica
Boc	terc-butiloxycarbonilo
Reactivo de Burgess:	sal interna del metoxicarbonilsulfamoil-trietil hidróxido de amonio
CDI	1,1'-carbodiimidazol
d	día
dba	dibencilidenacetona
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
ESI	ionización por electronebulización (en la EM)
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Ej.	ejemplo
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
HPLC-EM	cromatografía de líquidos de alta resolución-espectrometría de masas acopladas
M	molar (mol/l)
MeOH	metanol
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
NMP	1-metil-2-pirrolidiona
RP	fase inversa
TA	temperatura ambiente
TR	tiempo de retención (en la HPLC)
TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

TLC cromatografía en capa fina
 UPLC-EM cromatografía de líquidos de resolución ultra alta-espectrometría de masas

Métodos:

Métodos de UPLC-EM:

- 5 Método 1 (analítica ácida)
- 10 Instrumento: sistema de CL / EM Waters Acquity UPLC DAD, SQD de cuadrupolo simple; columna: HSS C18 1,8 μm , de 2,1 x 50 mm, temperatura de 35 °C; fase móvil: A = 90 % de H₂O + 10 % de CH₃CN + 0,1 % de CF₃COOH, B = 90 % de CH₃CN + 10 % de H₂O; gradiente: 0,0 min al 0 % de B → 1,20 min de B al 100 % → 1,45 min de B al 100 % → 1,55 min al 0 % de B → 1,75 min al 0 % de B; caudal: 0,70 ml/min; detección: UV a 254 nm; detección: SQD, de cuadrupolo simple; fuente de ionización: ES+ / ES-; intervalo de barrido: 90-900 amu
- 15 Método 2 (NH₄COOH)
- 20 Instrumento: sistema de CL / EM Waters Acquity UPLC DAD, SQD de cuadrupolo simple; columna: BEH C18 1,7 μm , de 2,1 x 50 mm, temperatura de 35 °C; fase móvil: A = 90 % de H₂O + 10 % de CH₃CN + NH₄COOH 5 mmol, B = 90 % de CH₃CN + 10 % de H₂O; gradiente: 0,0 min al 0 % de B → 1,20 min de B al 100 % → 1,45 min de B al 100 % → 1,55 min al 0 % de B → 1,75 min al 0 % de B; caudal: 0,70 ml/min; detección: UV a 254 nm; detección: SQD, de cuadrupolo simple; fuente de ionización: ES+ / ES-; intervalo de barrido: 90-900 amu
- Método 3 (QC_TFA_50mm)
- 25 Instrumento: sistema de CL / EM Waters Acquity UPLC DAD, detector ELSD, SQD de cuadrupolo simple; columna: HSS C18 1,8 μm , de 2,1 x 50 mm, temperatura de 35 °C; fase móvil: A = 90 % de H₂O + 10 % de CH₃CN + 0,1 % de CF₃COOH, B = 90 % de CH₃CN + 10 % de H₂O; gradiente: 0,0 min al 0 % de B → 2,40 min de B al 100 % → 2,70 min de B al 100 % → 2,80 min al 0 % de B → 3,00 min al 0 % de B; caudal: 0,70 ml/min; detección: UV a 254 nm; detección: detector ELSD; detección: SQD, de cuadrupolo simple; fuente de ionización: ES+ / ES-; intervalo de barrido: 90-900 amu
- 30
- Método 4 (QC_NH₄COOH_50mm)
- 35 Instrumento: sistema de CL / EM Waters Acquity UPLC DAD, detector ELSD, SQD de cuadrupolo simple; columna: HSS C18 1,8 μm , de 2,1 x 50 mm, temperatura de 35 °C; fase móvil: A = 90 % de H₂O + 10 % de CH₃CN + NH₄COOH 5 mmol, B = 90 % de CH₃CN + 10 % de H₂O; gradiente: 0,0 min al 0 % de B → 2,40 min de B al 100 % → 2,70 min de B al 100 % → 2,80 min al 0 % de B → 3,00 min al 0 % de B; caudal: 0,70 ml/min; detección: UV a 254 nm; detección: detector ELSD; detección: SQD, de cuadrupolo simple; fuente de ionización: ES+ / ES-; intervalo de barrido: 90-900 amu
- 40
- Métodos de HPLC-EM:
- Método 5 (1Eh)
- 45 Instrumento: CL / EM ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD, EMQ de cuadrupolo; columna: Synergi Hydro-RP80A, 4 μm , de 4,60 x 100 mm; eluyente A: 90 % de agua + 10 % de ACN + formiato de amonio 10 mM; eluyente B = 90 % de ACN + 10 % de H₂O + NH₄COOH 10 mM; gradiente: A (100) durante 1,5 min, después hasta B (100) en 10 min durante 1,5 min; caudal: 1,2 ml/min; detección UV: a 254 nm; fuente de ionización: APCI.
- 50
- Método 6 (2FF)
- 55 Instrumento: CL / EM ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, LCQ Fleet Ion Trap; columna: Simmetry Shield RP8, 5 μm , de 4,6 x 150 mm; eluyente A: 90 % de agua + 10 % de ACN + 0,1 % de HCOOH; eluyente B = 90 % de ACN + 10 % de H₂O + 0,1 % de HCOOH; gradiente: 0,0 min al 5 % de B → 1,5 min al 5 % de B → 11,5 min al 95 % de B → 13,0 min al 95 % de B → 13,3 min al 5 % de B → 15,0 min al 5 % de B; caudal: 1,0 ml/min; detección UV: a 254 nm; detección: Finnigan Fleet, Ion Trap; fuente de ionización: ES+; intervalo de barrido: 100-900 amu
- 60
- Método 7 (2LF)
- Instrumento: CL / EM ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD, EMQ de cuadrupolo; columna: Synergi Hydro-RP8, 4 μm , de 4,60 x 100 mm; eluyente A: 90 % de agua + 10 % de ACN + formiato de amonio 10 mM; eluyente B =

ES 2 623 006 T3

90 % de ACN + 10 % de H₂O + NH₄COOH 10 mM; gradiente: 0,0 min al 30 % de B → 1,50 min al 50 % de B → 8,50 min de B al 100 % → 13,50 min de B al 100 % → 14,00 min al 30 % de B → 15,00 min al 30 % de B; caudal: 0,85 ml/min; detección UV: a 254 nm; fuente de ionización: ES+.

5 Método 7a

Instrumento: CL / EM ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD, EMQ de cuadrupolo; columna: Synergi Hydro RP100A, 2,5 µm, de 3 x 50 mm; eluyente A: 90 % de agua + 10 % de ACN + formiato de amonio 10 mM; eluyente B = 90 % de ACN + 10 % de H₂O + NH₄COOH 10 mM; gradiente: 0,0 min al 0 % de B → 1,50 min al 0 % de B → 8,00 min de B al 100 % → 10,00 min de B al 100 % → 11,00 min al 0 % de B → 12,00 min al 0 % de B; caudal: 0,7 ml/min; detección UV: a 254 nm; fuente de ionización: AP-CI+.

Método 7b

Instrumento: CL / EM ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD, EMQ de cuadrupolo; columna: Synergi Hydro RP100A, 2,5 µm, de 3 x 50 mm; eluyente A: 90 % de agua + 10 % de ACN + formiato de amonio 10 mM; eluyente B = 90 % de ACN + 10 % de H₂O + NH₄COOH 10 mM; gradiente: 0,0 min al 0 % de B → 4,00 min de B al 100 % → 5,30 min de B al 100 % → 5,50 min al 0 % de B → 6,00 min al 0 % de B; caudal: 1,2 ml/min; detección UV: a 254 nm; fuente de ionización: APCI+.

Métodos de CG-EM:

Método 8 (3A.2)

Instrumento: GC/MS Thermo Scientific TRACE GC ULTRA, DSQ II EM de cuadrupolo simple; columna: Agilent DB-5EM, de 25 m x 0,25 mm x 0,25 µm; gas portador: helio, 1 ml/min de caudal constante; programa del horno: desde 50 °C hasta 100 °C en 10 °C/min, hasta 200 °C en 20 °C/min, hasta 320 °C en 30 °C/min (mantener 10 min); detección: DSQ II EM de cuadrupolo simple; fuente de ionización: EI; intervalo de barrido: 50- 450 amu

30 Métodos de HPLC quirál:

Método 9:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 µm, de 250 mm x 10 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 1 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 210 nm

Método 10:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 µm, de 250 mm x 10 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 1 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

Método 11:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 µm, de 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 75:25; caudal: 1 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

Método 12:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 µm, de 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 1 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

Método 13:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 µm, de 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 80:20; caudal: 1 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

Método 14:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AS-H, 5,0 µm, de 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 0,8 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

Método 15:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AS-H, 5,0 µm, de 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente de hexano/EtOH a 70:30; caudal: 0,8 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

Método 16:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 μm , de 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 95:5; caudal: 1 ml/min, temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: a 210 nm

5

Método 17:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AS-H, 5,0 μm , de 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 75:25; caudal: 0,9 ml/min, temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: a 230 nm

10

Método 18:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AS-H, 5,0 μm , de 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 80:20; caudal: 1 ml/min, temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: a 230 nm

15

Método 19:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AS-H, 5,0 μm , de 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 90:10; caudal: 1 ml/min, temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: a 230 nm

20

Método 20:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 μm , de 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 85:15; caudal: 1 ml/min, temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: a 230 nm

25

Método 21:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack OJ-H, 5,0 μm , de 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 80:20; caudal: 1 ml/min, temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: a 230 nm

30

Método 22:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack IA, 5,0 μm , de 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 80:20; caudal: 1 ml/min, temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: a 230 nm

35

Método 23:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack IA, 5,0 μm , de 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 1 ml/min, temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: a 230 nm

40

Método 24:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack IA, 5,0 μm , de 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 75:25; caudal: 1 ml/min, temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: a 230 nm

45

Método 25:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack IA, 5,0 μm , de 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 85:15; caudal: 1 ml/min, temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: a 230 nm

50

Calentamiento con microondas:

Instrumento Discover® CEM instruments, equipado con recipientes de 10 y de 35 ml;

55 Comentarios generales relativos a la presentación de las estructuras

Algunos compuestos activos tienen centro(s) estereogénico(s). Las estructuras representadas en los ejemplos experimentales no mostrarán necesariamente todas las posibilidades estereoquímicas posibles de dichos compuestos, sino únicamente una.

60

Para R^1 , solo se conoce la configuración relativa con respecto a R^2 : su configuración relativa es siempre syn.

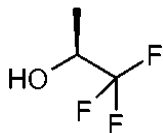
Las presentaciones estructurales de los compuestos de la presente invención no mostrarán un enlace estereoquímico con respecto al enlace del armazón con R^1 , sino una zona plana más un comentario adicional, que indica si el compuesto descrito es una mezcla de diastereoisómeros, una mezcla de enantiómeros, un diastereómero específico o un enantiómero específico para el cual no se ha determinado la configuración absoluta en dicho enlace

65

con R¹. La posición de R¹ es la posición de cabeza de puente.

Parte experimental:

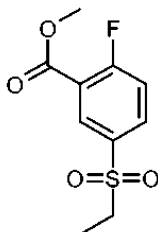
5 Ejemplo 1a



10 Se añade gota a gota 1,1,1-trifluoroacetona (25 g, 216,419 mmol) en etil éter (20 ml) a (-)-beta-clorodiisopinocanfeilborano (81 g, 252,53 mmol) en etil éter (125 ml) enfriado a -24 °C. La agitación se continúa a -24 °C durante 5 d. Se añade gota a gota 3-fenil propionaldehído (35,4 ml, 259,7 mmol) y la mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente. Después de 24 h, la mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C y se añade gota a gota NaOH 4 N hasta un pH > 10.

15 La mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita a esa temperatura durante 30 min. Se añade KH₂PO₄ hasta un pH = 7/8. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con etil éter. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se destilan dos veces para obtener el compuesto del título (p. eb. de 30-75 °C, 18,3 g, contenido del 65 %, 48 %).

20 Ejemplo 2a



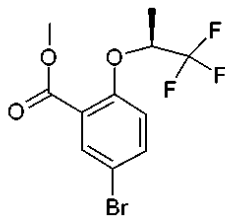
25 Se añade gota a gota trimetilsilildiazometano en hexanos (2 M, 2,153 ml, 4,3 mmol) al ácido 5-(etansulfonyl)-2-fluorobenzoico (500 mg, 2,15 mmol) en DCM (5 ml) y MeOH (2,5 ml) enfriado a 0 °C. La agitación se continúa durante 120 min, después la mezcla de reacción se lava con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se separa, se seca y se evapora a presión reducida para formar el compuesto del título (420 mg, 79 %).

CG-EM (Método 8): TR = 11,36 min

EM (EI pos): m/z = 246 (M)⁺

30

Ejemplo 2b



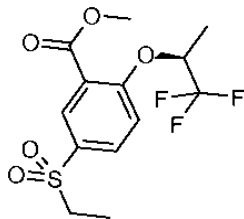
35 Se añade el Ejemplo 1a (1.748 mg, contenido del 77 %, 11,80 mmol) a hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral, 472 mg, 11,80 mmol) en THF (5 ml). La agitación se continúa a la temperatura ambiente durante 45 min. Se añade 5-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (1.100 mg, 4,72 mmol) en THF (5 ml) y la agitación se continúa a la temperatura ambiente durante una noche. Se añade el Ejemplo 1 a (65 mg, contenido del 75 %, 0,43 mmol) a hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral, 17 mg, 0,43 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla resultante se añade a la mezcla de reacción, y la agitación se continúa a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con NH₄Cl saturado, se seca y se concentra a presión reducida proporcionando un residuo. Se añade gota a gota trimetilsilildiazometano en hexanos (2 M, 2,153 ml, 4,3 mmol) al residuo en DCM (5 ml) y MeOH (2,5 ml) enfriado a 0 °C. La agitación se continúa durante 120 min, después la mezcla de reacción se evapora a presión reducida para formar el compuesto del título (200 mg, contenido del 50 %, 7 %).

45

HPLC-EM (Método 2): TR = 1,38 min

EM (ESI pos): $m/z = 327 (M + H)^+$

Ejemplo 3a



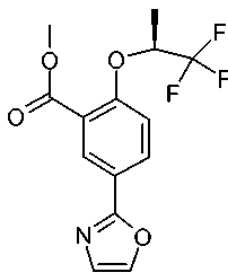
5

Se añade el Ejemplo 1a (278 mg, contenido del 75 %, 1,83 mmol) a hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral, 62 mg, 1,54 mmol) en THF (1 ml). La agitación se continúa a la temperatura ambiente durante 45 min. Se añade el Ejemplo 2a (150 mg, 0,61 mmol) en THF (1 ml) y la agitación se continúa a la temperatura ambiente durante una noche. Se añade el Ejemplo 1a (65 mg, contenido del 75 %, 0,43 mmol) a hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral, 17 mg, 0,43 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla resultante se añade a la mezcla de reacción, y la agitación se continúa a la temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo se trata con DCM, se lava con NH₄Cl saturado, se seca con un cartucho separador de fases, se filtra y se concentra a presión reducida proporcionando un residuo que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 80-100 % de DCM/ciclohexano) para formar el compuesto del título (130 mg, 63 %).

HPLC-EM (Método 6): TR = 11,04 min

EM (ESI pos): $m/z = 341 (M + H)^+$

20 Ejemplo 3b



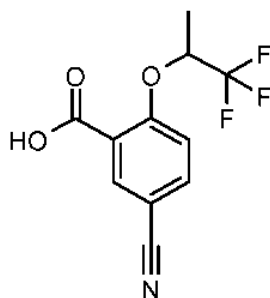
Se desgasifican el Ejemplo 2b (200 mg, contenido del 50 %, 0,31 mmol), 2-(tri-n-butilestanil)-oxazol (806 µl, 3,82 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (106 mg, 0,09 mmol) en tolueno (4 ml) con un flujo de nitrógeno durante 5 minutos y después se calientan a 130 °C en un horno de microondas durante 1 hora. Los volátiles se evaporan a presión reducida, el residuo resultante se disuelve de nuevo en diclorometano, se lava con agua, se seca mediante el uso de un cartucho separador de fases, y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 20 % de acetato de etilo/ciclohexano) para formar el compuesto del título (30 mg, 31 %).

HPLC-EM (Método 2): TR = 1,25 min

EM (ESI pos): $m/z = 316 (M + H)^+$

Ejemplos	Descripción	Estructura	Referencia bibliográfica
4a	Ácido 5-metansulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico		Documento WO2008/107334 (mediante el uso del ejemplo 1a)

Ejemplos		Estructura	Referencia bibliográfica
4b	Ácido 5-metansulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico		Documento US2006/160788 (mediante el uso del (R)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol)
4c	Ácido 5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico		Documento US2005/209241

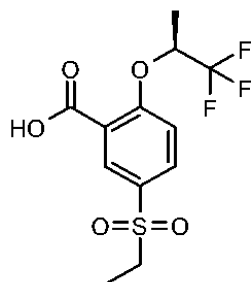
Ejemplo 4d (mezcla racémica)

5

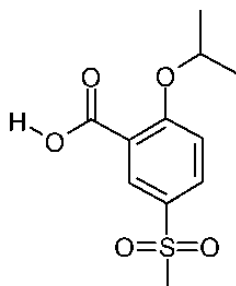
Se añaden en porciones terc-butóxido de potasio (0,666 g, 5,93 mmol) seguido de ácido 5-ciano-2-fluorobenzoico (700 mg, 4,24 mmol) a 1,1,1-trifluoro-2-propanol (0,594 ml, 6,36 mmol) en THF (15 ml). La agitación se continúa durante 3 h a la temperatura ambiente, seguido de 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se diluye con THF (5 ml) y DMF (5 ml), y se agita a la temperatura ambiente durante una noche. Se añade terc-butóxido de potasio (0,666 g, 5,93 mmol) a 1,1,1-trifluoro-2-propanol (0,594 ml, 6,36 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla resultante se añade a la mezcla de reacción gota a gota. La agitación se continúa durante 6 h a 80 °C. Los volátiles se retiran a presión reducida y el residuo resultante se particiona entre ácido cítrico al 10 % y DCM. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera y se evapora a presión reducida para dar un residuo que se tritura con éter de petróleo para formar el compuesto del título (0,95 g, 87 %).

HPLC-EM (Método 7): TR = 6,41 min
EM (ESI pos): m/z = 260 (M + H)⁺

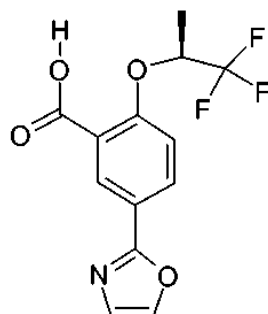
15

Ejemplo 4e

- 5 Se añade hidróxido de litio monohidratado (48 mg, 1,15 mmol) al ejemplo 3a (130 mg, 0,38 mmol) en THF (5 ml) y agua (5 ml). La agitación se continúa a la TA durante una noche, después la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y agua. La capa acuosa se separa y la capa orgánica se extrae con NaHCO₃ al 5 %. Las capas acuosas combinadas se acidifican a pH = 3 con HCl 1 N y se extraen con EtOAc. La capa orgánica se separa, se seca y se evapora a presión reducida para formar el compuesto del título (112 mg, 90 %).
- 10 HPLC-EM (Método 2): TR = 0,81 min
EM (ESI pos): m/z = 327 (M + H)⁺

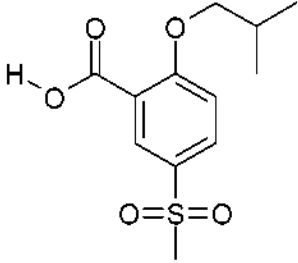
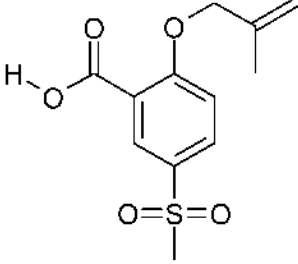
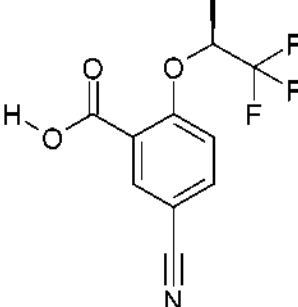
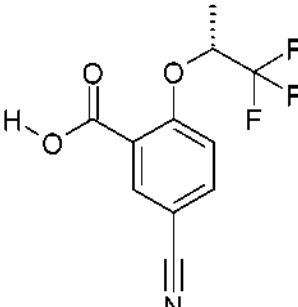
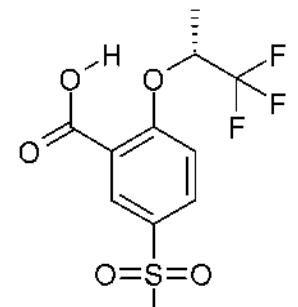
Ejemplo 4f

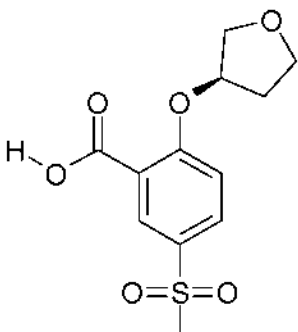
- 15 Se añade carbonato de cesio (2,240 g, 6,87 mmol) al ácido 2-fluoro-5-metansulfonyl-benzoico (500 mg, 2,29 mmol) en 2-propanol (15 ml). La agitación se continúa durante 72 h a 80 °C. Los volátiles se retiran a presión reducida y el residuo resultante se particiona entre HCl 4 N y DCM. La capa orgánica se separa, se seca mediante el uso de un cartucho separador de fases y se evapora a vacío para formar el compuesto del título (0,60 g, contenido del 80 %, 81 %).
- 20 HPLC-EM (Método 2): TR = 0,52 min
EM (ESI pos): m/z = 259 (M + H)⁺

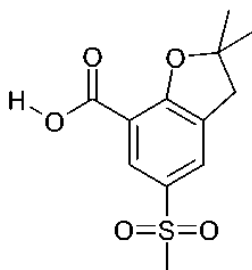
Ejemplo 4g

- 25 Se añade hidróxido de potasio (27 mg, 0,48 mmol) al ejemplo 3b (30 mg, 0,09 mmol) en EtOH (20 ml). La mezcla de reacción se acidifica con HCl 4 N y se extrae con DCM. La capa orgánica se separa y se evapora a presión reducida para formar el compuesto del título (20 mg, 70 %).
- 30 HPLC-EM (Método 2): TR = 0,88 min
EM (ESI neg): m/z = 320 (M - H)⁻

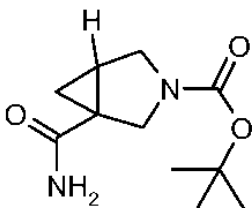
Los siguientes ejemplos se sintetizan de una forma análoga a la preparación de ejemplo 4d:

Ejemplo	Estructura	Reactivo(s)	TR [min], método	EM(ESI pos): m/z
4h		2-metil-1-propanol (326 µl, 3,53 mmol); ácido 2-fluoro-5-metansulfonil-benzoico (700 mg, 3,21 mmol)	9,27, método 6	273 (M + H) ⁺
4i		2-metil-2-propen-1-ol (1.283 µl, 15,12 mmol); ácido 2-fluoro-5-metansulfonil-benzoico (3.000 mg, 13,75 mmol)	0,97, método 1	271 (M + H) ⁺
4j		1a (2,159 g, contenido del 64 %, 12,11 mmol); ácido 5-ciano-2-fluorobenzoico (500 mg, 3,03 mmol)	1,03, método 1	260 (M + H) ⁺
4k		(R)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (1,842 g, contenido del 75 %, 12,11 mmol); ácido 5-ciano-2-fluorobenzoico (500 mg, 3,03 mmol)	1,04, método 1	260 (M + H) ⁺
4l		(R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, (216 mg, contenido del 75 %, 1,42 mmol); ácido 5-(etansulfonil)-2-fluorobenzoico (300 mg, 1,29 mmol)	1,00, método 1	326 (M + H) ⁺

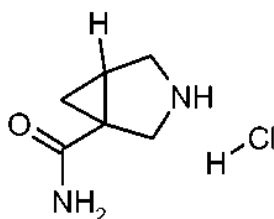
Ejemplo	Estructura	Reactivo(s)	TR [min], método	EM(ESI pos): m/z
4m		ácido 2-fluoro-5-metansulfonil-benzoico (350 mg, 1,60 mmol); (R)-(-)-3-hidroxitetrahidrofurano (145 DL, 1,76 mmol)	6,91, método 6	287 (M + H) ⁺

Ejemplo 4n

- 5 Se calienta el Ejemplo 4i (500 mg, 1,85 mmol) en NMP durante 3 h a 175 °C seguido de 3 h a 210 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y se diluye con NH₄Cl acuoso y DCM. La capa orgánica se separa y se extrae con NaOH 1 N. La capa acuosa se acidifica con HCl 1 N y se extrae con DCM. La capa orgánica resultante se separa. La capa orgánica se separa, se seca y se evapora a presión reducida para formar un residuo
- 10 que se purifica mediante una HPLC preparativa (fase estacionaria: Sunfire C18 ODB 5 μm de 19 x 100 mm. Fase móvil: ACN/H₂O + NH₄COOH 5 mmol). Las fracciones que contienen el compuesto del título se combinan y se liofilizan para formar el compuesto del título (120 mg, 24 %).
- HPLC-EM (Método 1): TR = 0,95 min
EM (ESI pos): m/z = 271 (M + H)⁺

15 Ejemplo 5a (mezcla racémica)

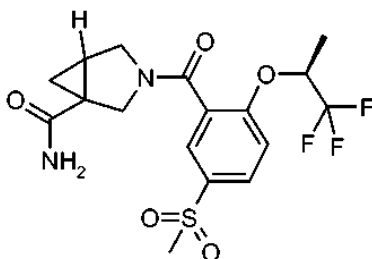
- 20 A una solución del 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (600 mg, 2,64 mmol) en THF seco (12 ml), se añade CDI (471 mg, 2,90 mmol). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1,5 h, después se añade hidróxido de amonio (6 ml de una solución al 30 % en agua) y la mezcla se agita durante 15 min adicionales. Los disolventes se evaporan, se disuelven en bruto en EtOAc, se lavan con ácido clorhídrico 0,1 N, NaHCO₃ saturado y salmuera. Las fases orgánicas se separan, se secan y se evaporan a vacío para obtener el compuesto del título (505 mg, 85 %) usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 25 HPLC-EM (Método 5): TR = 6,43 min
EM (APCI): m/z = 127 (M - tBuOCO + H)⁺

Ejemplo 6a (mezcla racémica)

5 Se disuelve el Ejemplo 5a (505 mg, 2,23 mmol) en 14,4 ml de ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano) enfriado a 0 °C. La agitación se continúa durante 2 h a la TA. El disolvente se retira a vacío para obtener el compuesto del título (260 mg, 72 %) usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLC-EM (Método 5): TR = 1,74 min

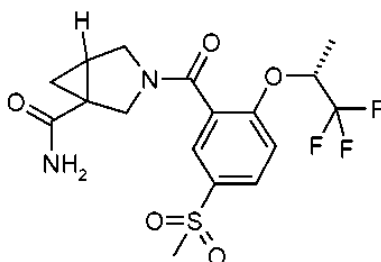
EM (APCI): m/z = 127 (M + H)⁺

10 Ejemplo 7a (mezcla diastereomérica)

15 A una solución del ejemplo 6a (210 mg, 1,29 mmol) en DCM seco (12 ml), se añaden HATU (638 mg, 1,68 mmol) y TEA seca (0,540 ml, 3,874 mmol). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 10 min, después se añade el ejemplo 4a (403 mg, 1,29 mmol) y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 h adicionales. Se añaden ácido clorhídrico 0,1 N y DCM, la fase orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca mediante el uso de un cartucho separador de fases y se evapora a vacío. El bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 0-5 % de MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (370 mg, 68 %)

20 HPLC-EM (Método 2): TR = 0,72 min

EM (ESI pos): m/z = 421 (M + H)⁺

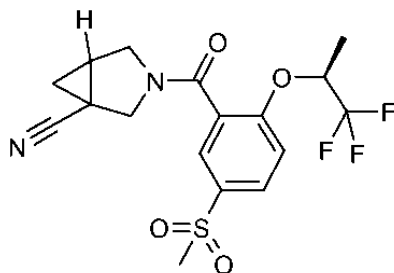
Ejemplo 7b (mezcla diastereomérica)

25 El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 7a, mediante el uso del ejemplo 4b (90 mg, 0,29 mmol).

HPLC-EM (Método 2): TR = 0,69 min

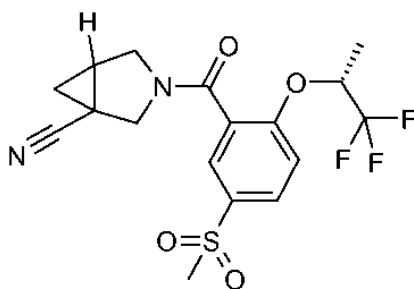
EM (ESI pos): m/z = 421 (M + H)⁺

30

Ejemplo 8a (mezcla diastereomérica)

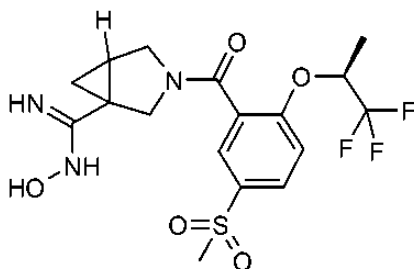
5 A una solución del ejemplo 7a (370 mg, 0,88 mmol) en DCM seco (12 ml), se añade reactivo de Burgess (294 mg, 1,23 mmol) y la mezcla se agita a 35 °C durante 3 h. Se añade reactivo de Burgess (50 mg, 0,21 mmol) y la mezcla se agita a 35 °C durante 2 h. Se añade una solución diluida de HCl (0,2 M), se separan los orgánicos, se lavan con salmuera, se secan mediante el uso de un cartucho separador de fases y se evaporan a vacío. El bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 50-70 % de AcOEt/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (253 mg, 71 %)

10 HPLC-EM (Método 6): TR = 9,2 min
EM (ESI pos): m/z = 403 (M + H)⁺

Ejemplo 8b (mezcla diastereomérica)

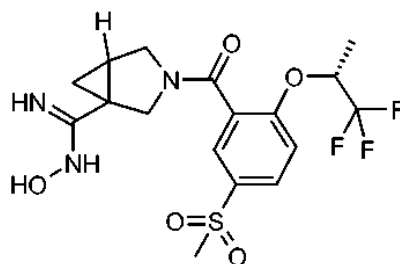
15 El compuesto del título se prepara como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, en 8a, partiendo del ejemplo 7b (82 mg, 0,19 mmol).

HPLC-EM (Método 2): TR = 0,91 min
EM (ESI pos): m/z = 403 (M + H)⁺

Ejemplo 9a (mezcla diastereomérica)

25 A una solución del ejemplo 8a (0,16 g, 0,4 mmol) en EtOH (3 ml), se añade hidroxilamina (49 µl de una solución al 50 % en agua, 0,79 mmol) y la mezcla se agita bajo radiación de microondas durante 30 min a 100 °C. Después de la evaporación del disolvente, el compuesto del título (0,17 g, 98 %) se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

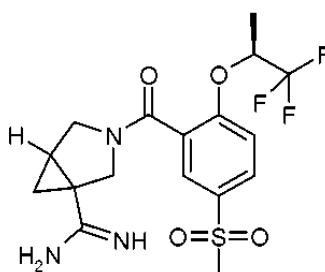
HPLC-EM (Método 2): TR = 0,73 min
EM (ESI pos): m/z = 436 (M + H)⁺

Ejemplo 9b (mezcla diastereomérica)

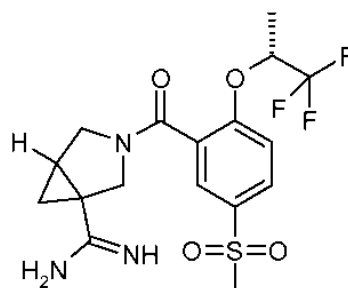
5 El compuesto del título se prepara como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, en 9a, mediante el uso del ejemplo 8b (60 mg, 0,15 mmol).
 HPLC-EM (Método 1): TR = 0,73 min
 EM (ESI pos): m/z = 436 (M + H)⁺

Ejemplo 10a (mezcla diastereomérica)

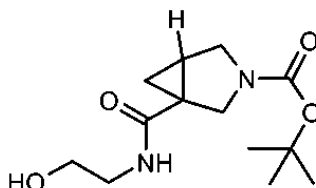
10



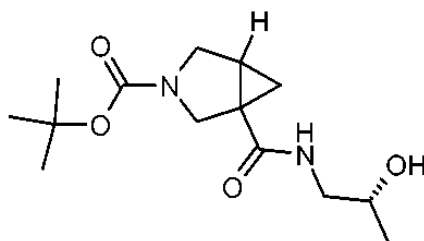
15 Se añade cloruro de acetilo (1,082 ml, 14,91 mmol) a EtOH (1,5 ml) y cloroformo (2,0 ml) enfriados a 0 °C. Después de 20 min se añade una solución del ejemplo 8a (200 mg, 0,49 mmol) en cloroformo (2,0 ml) y la mezcla se calienta hasta la temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se evaporan a presión reducida y se añade una solución de amoníaco (7 N en MeOH, 2,13 ml, 14,91 mmol) al residuo resultante redissuelto en EtOH (2,0 ml). La mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente y la agitación se continúa durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, el compuesto del título (208 mg, 100 %) se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.
 20 HPLC-EM (Método 2): TR = 0,87 min
 EM (ESI pos): m/z = 420 (M + H)⁺

Ejemplo 10b (mezcla diastereomérica)

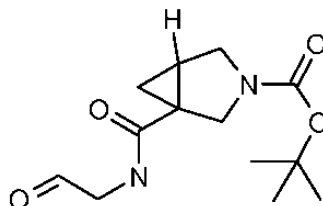
25 El Ejemplo 10b se prepara según se describe, por ejemplo, en 10a, mediante el uso del ejemplo 8b (145 mg, 0,36 mmol).
 HPLC-EM (Método 2): TR = 0,85 min
 EM (ESI pos): m/z = 420 (M + H)⁺

Ejemplo 11a (mezcla racémica)

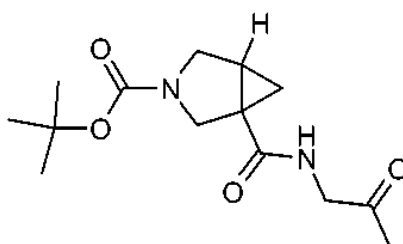
- 5 A una solución del 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (0,1 g, 0,44 mmol) en DMF seca (3 ml), se añaden TBTU (0,17 g, 0,52 mmol) y TEA seca (0,079 ml, 0,57 mmol). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 h, después se añade etanolamina (0,03 ml, 0,48 mmol) y la mezcla se agita durante 30 min adicionales. Los disolventes se evaporan, el bruto se disuelve en EtOAc, se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Las fases orgánicas se separan, se secan y se evaporan a vacío para obtener el compuesto del título (55 mg) usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 HPLC-EM (Método 1): TR = 6,34 min
EM (ESI pos): m/z = 269 (M + H)⁺

Ejemplo 11b (mezcla diastereomérica)

- 15 El Ejemplo 11b se prepara según se describe, por ejemplo, en 11a, mediante el uso del 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (200 mg, 0,88 mmol) y de (R)-(-)-1-amino-2-propanol (73 mg, 0,968 mmol).
- 20 HPLC-EM (Método 2): TR = 0,77 min
EM (ESI pos): m/z = 285 (M + H)⁺

Ejemplo 12a (mezcla racémica)

- 25 A una solución del ejemplo 11a (55 mg) en DCM seco (2 ml) se añade peryodinano de Dess-Martin (0,95 g) y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 h. Se añade una solución saturada de NaHCO₃, la mezcla se diluye con DCM, las fases orgánicas se separan, se secan y se evaporan a vacío para obtener el compuesto del título (53 mg) usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 30 HPLC-EM (Método 2): TR = 0,72 min
EM (ESI pos): m/z = 269 (M + H)⁺

Ejemplo 12b (mezcla racémica)

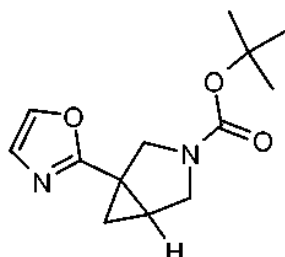
El Ejemplo 12b se prepara según se describe, por ejemplo, en 12a, mediante el uso del ejemplo 11b (224 mg, contenido del 80 %, 0,630 mmol).

HPLC-EM (Método 2): TR = 0,83 min

EM (ESI pos): m/z = 283 (M + H)⁺

5

Ejemplo 13a (mezcla racémica)



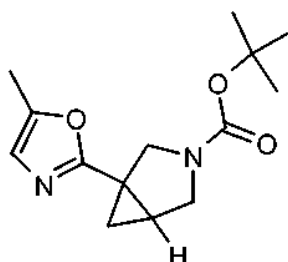
A una solución del ejemplo 12a (0,053 g) en THF seco (0,5 ml) se añade reactivo de Burgess (0,05 g, 0,24 mmol). La mezcla se calienta bajo radiación de microondas durante 1 min a 110 °C. Se añade reactivo de Burgess (0,024 g, 0,10 mmol). La mezcla se calienta bajo radiación de microondas durante 1 min a 110 °C. El disolvente se evapora, el bruto se disuelve en DCM, los orgánicos se lavan con agua y salmuera, se secan y se evaporan a vacío. El bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/EtOAc desde un 50:50 hasta un 0:100) para obtener el compuesto del título (0,015 g, pureza del 50 %).

10

HPLC-EM (Método 2): TR = 1,05 min
EM (ESI pos): m/z = 195 (M - tBu + H)⁺

15

Ejemplo 13b (mezcla racémica)



El Ejemplo 13b se prepara según se describe, por ejemplo, en 13a, mediante el uso del ejemplo 12b (176 mg).

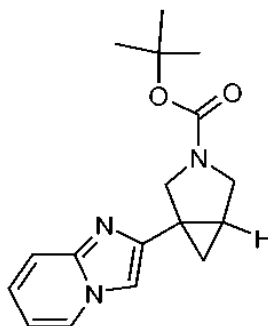
HPLC-EM (Método 6): TR = 10,91 min

EM (ESI pos): m/z = 265 (M + H)⁺

20

Ejemplo 14a (mezcla racémica)

25



Se añaden DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (82 µl, 0,97 mmol) a una solución del 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (200 mg, 0,88 mmol) en THF (2,5 ml) enfriado a 0 °C. Después de agitar durante 2 h a 0 °C, se añaden ACN (2,5 ml) y trimetilsilildiazometano en hexanos (2 M, 880 µl, 1,76 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 2 h. Se añade ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 440 µl, 1,76 mmol) y la mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 min a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con NaHCO₃ saturado y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se disuelve en DME (2,5 ml) y se añade 2-aminopiridina (145 mg, 1,54 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 90 °C durante 2 h y los volátiles se

30

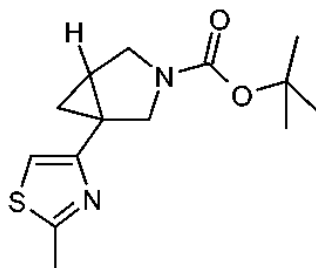
35

evaporan a presión reducida. El residuo resultante se redissuelve en DCM, se lava dos veces con agua y salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, el compuesto del título (172 mg, 65 %) se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLC-EM (Método 2): TR = 1,03 min

5 EM (ESI pos): m/z = 300 (M + H)⁺

Ejemplo 14b (mezcla racémica)



10 Se añaden DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (41 µl, 0,48 mmol) a una solución del 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (100 mg, 0,44 mmol) en THF (1,25 ml) enfriado a 0 °C. Después de agitar durante 2 h a 0 °C, se añaden ACN (1,25 ml) y trimetilsilildiazometano en hexanos (2 M, 440 µl, 0,88 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 2 h. Se añade ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 220 µl, 0,88 mmol) y la mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 min a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con NaHCO₃ saturado y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se disuelve en EtOH absoluto (2 ml) y se añade tioacetamida (52 mg, 0,69 mmol). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evapora, el bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (un 0-50 % de EtOAc:ciclohexano) para obtener 0,044 g del compuesto del título.

15 HPLC-EM (Método 6): TR = 11,50 min

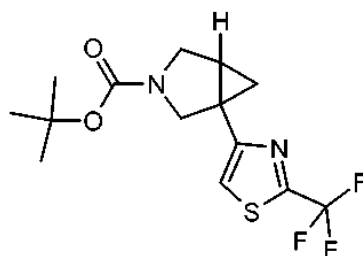
20 EM (ESI pos): m/z = 281 (M + H)⁺

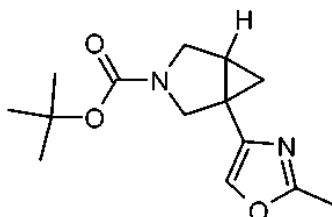
Ejemplo 14c (mezcla racémica)

25 Se añaden cloruro de oxalilo (410 µl, 4,84 mmol) y una gota de DMF al 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (1.000 mg, 4,40 mmol) en DCM (12 ml) enfriado a 0 °C. Después de agitar a esa temperatura durante 2 h, se añaden gota a gota ACN (12 ml) seguido de trimetilsilildiazometano en hexanos (2 M, 4,4 ml, 8,80 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 2 h y después a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfría después hasta 0 °C, se añade gota a gota ácido bromhídrico (48 %, 989 µl, 8,80 mmol) y la agitación se continúa a la TA durante 10 min. Se añade NaHCO₃ sólido hasta conseguir un pH básico y la agitación se continúa durante 5 min. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua y NaHCO₃ saturado y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a presión reducida para obtener un residuo, 980 mg. Se mezclan 200 mg de dicho residuo con 2,2,2-trifluoroetanoamida (170 mg, 1,31 mmol) en EtOH (1 ml) y se calientan a 70 °C durante una noche. Los volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 10 % de EtOAc/ciclohexano) para formar el compuesto del título (146 mg, 49 %).

30 HPLC-EM (Método 2): TR = 1,48 min

35 EM (ESI pos): m/z = 279 (M - tBu + H)⁺

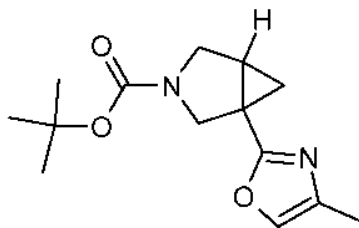


Ejemplo 14d (mezcla racémica)

- 5 Se añaden DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (410 μ l, 4,84 mmol) a una solución del 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (1.000 mg, 4,40 mmol) en THF (12,5 ml) enfriado a 0 °C. Después de agitar durante 2 h a 0 °C, se añaden ACN (12,5 ml) y trimetilsilildiazometano en hexanos (2 M, 4,4 ml, 8,80 mmol). Después de agitar durante 2 h a 0 °C, se añade ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 2,2 ml, 8,80 mmol) y la mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 min a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con NaHCO₃ saturado y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄. Se disuelven 200 mg de los 1.200 mg obtenidos después de la evaporación del disolvente en NMP (4 ml) y se añade acetamida (80 mg, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 34 h y después se diluye con EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida proporcionando un residuo que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 0-30 % de EtOAc/ciclohexano) para formar el compuesto del título (9 mg, 13 %).
- 10 HPLC-EM (Método 5): TR = 9,02 min
EM (APCI): m/z = 165 (M - CO₂tBu + H)⁺

Ejemplo 14e (mezcla racémica)

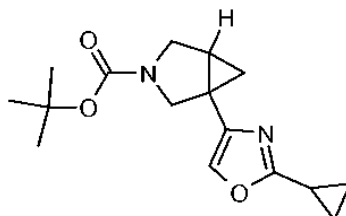
20



- 25 Se agitan el Ejemplo 5a (100 mg, 0,442 mmol) y cloroacetona (106 μ l, 1,32 mmol) en EtOH (2 ml) a 70 °C durante 2,5 d. Los volátiles se evaporan a presión reducida para formar el compuesto del título, que se usa como tal (70 mg, contenido del 44 %, 27 %).
- HPLC-EM (Método 2): TR = 1,22 min
EM (ESI pos): m/z = 209 (M - tBu + H)⁺

Ejemplo 14f (mezcla racémica)

30



- 35 Se añaden DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (696 μ l, 8,23 mmol) a una solución del 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (1.700 mg, 7,48 mmol) en DCM (20 ml) enfriado a 0 °C. Después de agitar durante 2 h a 0 °C, se añaden ACN (20 ml) y trimetilsilildiazometano en hexanos (2 M, 7,5 ml, 14,96 mmol). Después de agitar durante 2 h a 0 °C y durante una noche a la temperatura ambiente, se añade ácido bromhídrico (1,7 ml, 48 %, 14,96 mmol) y la mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 min a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con NaHCO₃ saturado y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄. El residuo obtenido después de la evaporación de los volátiles, 1.370 mg, se divide en dos alícuotas iguales y cada una de ellas se disuelve en EtOH (3 ml) y se añade ciclopropanocarboxamida (372 mg, 4,37 mmol). La mezcla de reacción se agita a 70 °C durante 32 h y después se diluye con EtOAc, se lava con NaHCO₃ saturado y salmuera, se seca mediante el uso de un cartucho separador de
- 40

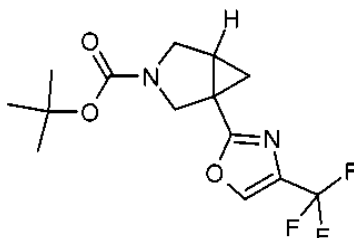
fases y se concentra a presión reducida proporcionando un residuo que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 0-25 % de EtOAc/ciclohexano) para formar el compuesto del título (163 mg, 13 %).

HPLC-EM (Método 2): TR = 1,20 min

EM (ESI pos): m/z = 291 (M + H)⁺

5

Ejemplo 14g (mezcla racémica)



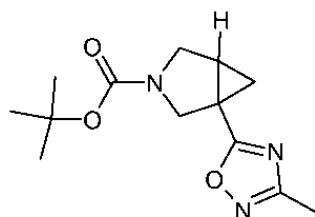
10 Se agitan el Ejemplo 5a (980 mg, 4,33 mmol) y 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (1,38 ml, 13,00 mmol) en dioxano anhidro (10 ml) a 100 °C durante 3 horas y los volátiles se evaporan a presión reducida. El residuo se disuelve en DCM anhidro (5 ml), se enfría hasta a 0 °C, se añade una solución de cloruro de metansulfonilo (0,50 ml, 6,50 mmol) en 1 ml de DCM anhidro y la mezcla de reacción se agita después durante una noche a la temperatura ambiente, después se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida de Si (eluyente de un 5-10 % de EtOAc/ciclohexano) para formar el compuesto del título (515 mg, contenido del 95 %, 35 %).

15 CG-EM (Método 8): TR = 10,59 min

EM (ESI pos): m/z = 318 (M)⁺

Ejemplo 15a (mezcla racémica)

20



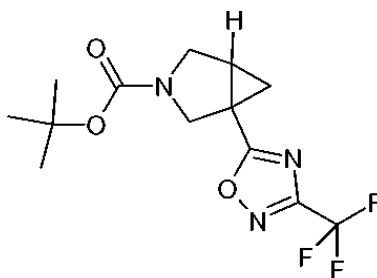
25 Se agitan el 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (200 mg, 0,88 mmol) y CDI (214 mg, 1,320 mmol) en DMF (5 ml) a la TA durante 45 min; después se añade N-hidroxiacetamidina (93 mg, 1,258 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continúa a lo largo del fin de semana. La mezcla de reacción se calienta después bajo radiación de microondas (100 °C) durante 20 min. Los volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se particiona entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca mediante el uso de un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 0-30 % de EtOAc/éter de petróleo) para formar el compuesto del título (169 mg, 72 %).

30 HPLC-EM (Método 5): TR = 8,51 min

EM (APCI): m/z = 166 (M - CO₂tBu + H)⁺

Ejemplo 15b (mezcla racémica)

35

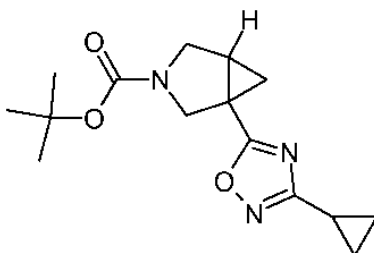


40 Se agitan el 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (200 mg, 0,88 mmol) y CDI (214 mg, 1,32 mmol) en DMF (5 ml) a la temperatura ambiente durante 45 min. Después se añade 2,2,2-trifluoro-N'-hidroxi-acetamidina (161 mg, 1,26 mmol) y la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente

durante una noche y después se calienta a 110 °C en un horno de microondas durante 4 horas y 40 min. Los volátiles se retiran a presión reducida y el residuo se redissuelve en EtOAc, se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se concentra después a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 0-30 % de EtOAc/ciclohexano) para formar el compuesto del título (202 mg, 72 %).

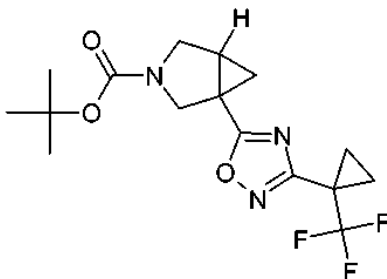
5 HPLC-EM (Método 5): TR = 10,28 min
EM (APCI): m/z = 220 (M - CO₂tBu + H)⁺

Ejemplo 15c (mezcla racémica)



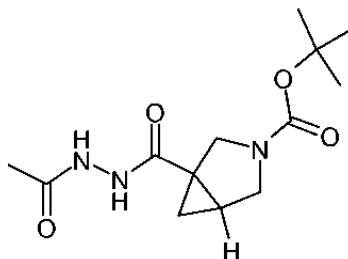
10 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 15b partiendo de N'-hidroxiciclopropanocarboximida (207,3 mg, 1,76 mmol) en lugar de la 2,2,2-trifluoro-N'-hidroxi-acetamidina y calentando, después de la formación del intermedio, en un horno de microondas a 110 °C durante 2 horas para
15 obtener 150 mg del producto (58 %)
HPLC-EM (Método 7): TR = 7,78 min
EM (ESI pos): m/z = 236 (M - tBu + H)⁺

Ejemplo 15d (mezcla racémica)



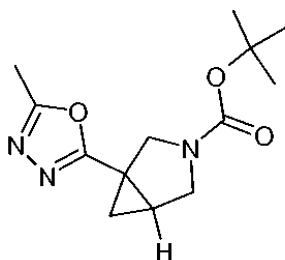
20 Se añade 1,1-carbonildiimidazol (1,26 g, 7,79 mmol) a una solución del ácido 1-trifluorometilciclopropan-1-carboxílico (1,00 g, 6,49 mmol) en 10 ml de ACN anhidro y se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se
25 añade una solución acuosa de hidróxido de amonio al 30 % (6 ml, 46,22 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante una noche. Se añaden EtOAc y salmuera, la capa orgánica se separa, se lava con una solución acuosa de HCl 1 N, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra a presión reducida para obtener 0,81 g de la amida primaria. Se disuelven 400 mg de esta amida en una atmósfera de nitrógeno, en 5 ml de THF, se añade anhídrido trifluoroacético (1,82 ml, 13,06 mmol) y la mezcla de reacción se calienta durante una noche a 60 °C; después de enfriar hasta la
30 temperatura ambiente se añaden carbonato de potasio (3,25 g, 23,51 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (556 mg, 7,84 mmol) y MeOH (30 ml) y la mezcla de reacción se calienta a 65 °C y se agita durante una noche.

La mezcla enfriada se filtra y se concentra a presión reducida, el residuo se suspende en EtOH y se agita con enfriamiento en un baño de agua helada. El precipitado se elimina mediante una filtración sobre una capa de celita,
35 después el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se añade, después de 1 h hora de agitación, a una solución del 3-terc-butyl éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (227 mg, 1,00 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (176 mg, 1,08 mmol) en DMF (2 ml), y la mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente, después se calienta bajo radiación de microondas (110 °C) durante 30 minutos. El disolvente se concentra a presión reducida, el residuo se reparte entre DCM y una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, la capa orgánica se separa, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, después se
40 concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (240 mg, 51 %).
HPLC-EM (Método 2): TR = 1,39 min
EM (ESI pos): m/z = 377 (M + NH₄)⁺

Ejemplo 16a (mezcla racémica)

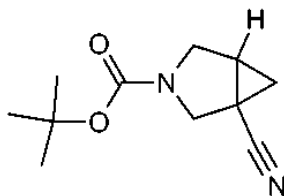
- 5 Se agitan el 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (300 mg, 1,32 mmol), TBTU (636 mg, 1,980 mmol) y DIPEA (1,15 ml, 6,60 mmol) en DMF (4 ml) a la TA durante 10 min; después se añade hidrazida acética (196 mg, 2,64 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continúa durante 4 h. Los volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se particiona entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se separa, se lava con ácido cítrico al 10 % y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 0-5 % de MeOH/DCM) para formar el compuesto del título (72 mg, 19 %).

HPLC-EM (Método 5): TR = 5,97 min
EM (APCI): m/z = 184 (M - CO₂tBu + H)⁺

15 Ejemplo 17a (mezcla racémica)

- 20 Se añade reactivo de Burgess (335 mg, 1,40 mmol) al ejemplo 16a (100 mg, 0,35 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,5 ml) y la mezcla de reacción se calienta después bajo radiación de microondas (120 °C) durante 20 min. Los volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se particiona entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 20-50 % de EtOAc/ciclohexano) para formar el compuesto del título (77 mg).

HPLC-EM (Método 5): TR = 7,86 min
EM (APCI): m/z = 266 (M + H)⁺

Ejemplo 18a (mezcla racémica)

- 30 Se añade reactivo de Burgess (2,890 g, 12,13 mmol) al ejemplo 5a (1,960 g, contenido del 90 %, 7,79 mmol) en DCM (28 ml) y la mezcla de reacción se agita a 35 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con HCl 0 N y salmuera, se seca mediante el uso de un cartucho separador de fases. La capa orgánica se concentra después a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 0-20 % de EtOAc/ciclohexano) para formar el compuesto del título (1,590 g, 98 %).

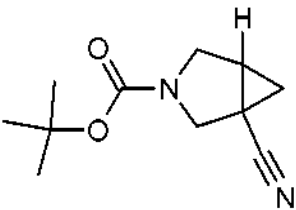
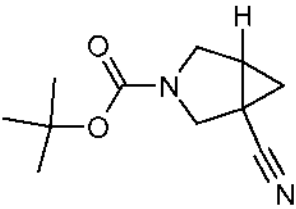
HPLC-EM (Método 2): TR = 1,09 min
EM (ESI pos): m/z = 209 (M + H)⁺

- 40 Los enantiómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase quiral estacionaria.

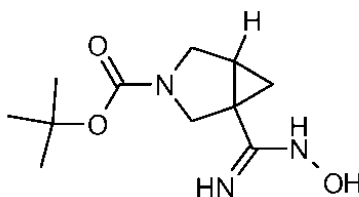
Método para la separación:

Aparato de HPLC del tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 μm , de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 95:5; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: a 210 nm

5

Ejemplo	Estructura	HPLC quiral TR [min]
Ej. 18b Enantiómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente		6,353 (Método 16)
Ej. 18c Enantiómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente		7,199 (Método 16)

Ejemplo 19a (mezcla racémica)

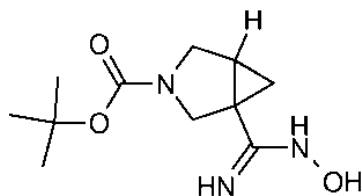


10

A una solución del ejemplo 18a (300 mg, 1,44 mmol) en EtOH (2 ml), se añade hidroxilamina (177 μl , solución al 50 % en agua, 2,88 mmol) y la mezcla se agita bajo radiación de microondas durante 30 min a 100 $^{\circ}\text{C}$. Después de la evaporación del disolvente, el compuesto del título (340 mg, 98 %) se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 HPLC-EM (Método 2): TR = 0,90 min
EM (ESI pos): m/z = 242 (M + H)⁺

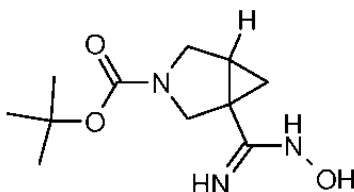
Ejemplo 19b (enantiómero individual, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)



20

El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 19a, partiendo del ejemplo 18b (45 mg, 0,21 mmol).

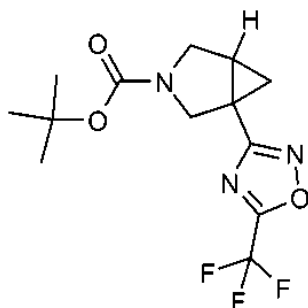
25 HPLC-EM (Método 2): TR = 0,92 min
EM (ESI pos): m/z = 242 (M + H)⁺

Ejemplo 19c (enantiómero individual, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)

5 El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 19a, partiendo del ejemplo 18c (45 mg, 0,21 mmol).

HPLC-EM (Método 2): TR = 0,95 min

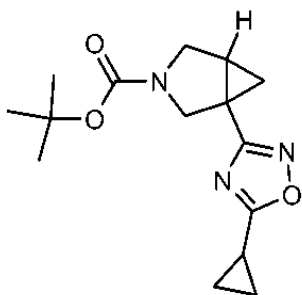
EM (ESI pos): m/z = 242 (M + H)⁺

10 Ejemplo 20a (mezcla racémica)

15 El Ejemplo 19a (1,160 g, 4,81 mmol) se disuelve en ACN (10 ml) en un recipiente para microondas y se añaden anhídrido trifluoroacético (2,005 ml, 14,42 mmol) y TEA seca (2,680 ml, 19,23 mmol). La mezcla de reacción se calienta bajo radiación de microondas durante dos ciclos a 100 °C durante 30 min. Los volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 7-60 % de EtOAc/ciclohexano) para formar el compuesto del título (1,000 g, 65 %).

HPLC-EM (Método 2): TR = 1,43 min

20 EM (ESI pos): m/z = 320 (M + H)⁺

Ejemplo 20b (mezcla racémica)

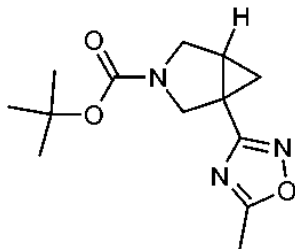
25 A una solución del ejemplo 19a (350 mg, 1,45 mmol) en ACN seco (2,5 ml) se añaden anhídrido de d ciclopropilo (1,240 g, contenido del 75 %, 6,03 mmol; preparado según se describe en J. Org. Chem., 67, 5226-5231; 2002) y TEA seca (1,415 ml, 10,15 mmol) y la mezcla se calienta bajo radiación de microondas (100 °C) durante 20 min y después se calienta a 150 °C durante 30 min adicionales. Los disolventes se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 0-20 % de EtOAc/ciclohexano) para formar el compuesto del título (353 mg, 84 %).

30 HPLC-EM (Método 5): TR = 9,60 min

EM (APCI): m/z = 192 (M - CO₂tBu + H)⁺

35

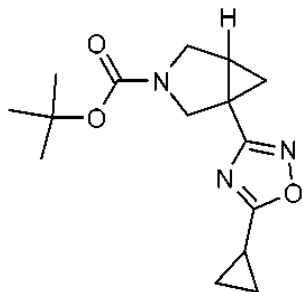
Ejemplo 20c (mezcla racémica)



5 El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 20a, partiendo del ejemplo 19a (340 mg, 1,409 mmol) mediante el uso de anhídrido acético (200 μ l, 2,11 mmol)
 HPLC-EM (Método 2): TR = 1,17 min
 EM (ESI pos): m/z = 266 (M + H)⁺

Ejemplo 20d (enantiómero individual, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)

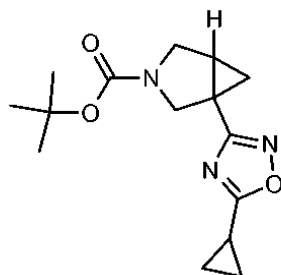
10



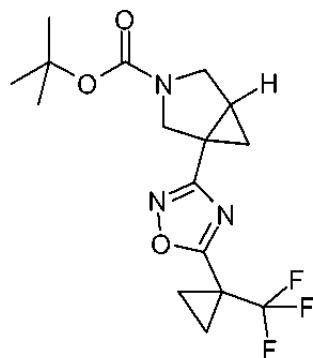
15 El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 20b, partiendo del ejemplo 19c (45 mg, 0,18 mmol).
 HPLC-EM (Método 2): TR = 1,33 min
 EM (ESI pos): m/z = 236 (M - tBu + H)⁺

Ejemplo 20e (enantiómero individual, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)

20



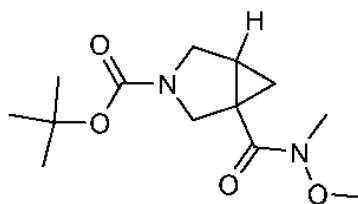
25 El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 20b, partiendo del ejemplo 19c (45 mg, 0,18 mmol).
 HPLC-EM (Método 2): TR = 1,33 min
 EM (ESI pos): m/z = 236 (M - tBu + H)⁺

Ejemplo 20f (enantiómero individual, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)

El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 20b partiendo del ejemplo 19c (60,3 mg, 0,25 mmol), anhídrido del ácido 1-trifluorometilciclopropan-1-carboxílico (250 mg, preparado siguiendo el procedimiento descrito en J. Org. Chem., 67, 5226-5231; 2002 partiendo del ácido 1-trifluorometilciclopropan-1-carboxílico) y un 0-40 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente de purificación, para dar 70 mg (78 %) de producto.

HPLC-EM (Método 2): TR = 1,41 min

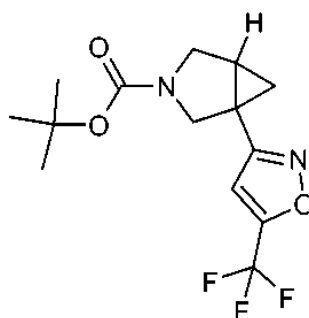
EM (ESI pos): m/z = 377 (M + NH₄)⁺

Ejemplo 21a (mezcla racémica)

Se añade CDI (313 mg, 1,93 mmol) al 3-terc-butyl éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (337 mg, 1,48 mmol) disuelto en DCM (5 ml) con agitación a la temperatura ambiente. Se añaden TEA (0,289 ml, 2,07 mmol) seguido por clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (203 mg, 2,076 mmol) a la mezcla de reacción después de 1 hora. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con HCl 0,2 M, NaHCO₃ saturado y salmuera, y después se seca sobre Na₂SO₄ antes de evaporarla para formar el compuesto del título (373 mg, 93 %), que se usa como tal.

HPLC-EM (Método 5): TR = 7,64 min

EM (APCI): m/z = 171 (M - CO₂tBu + H)⁺

Ejemplo 22a (mezcla racémica)

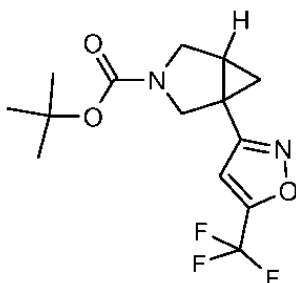
Se añade gota a gota bromuro de metilmagnesio (3 M en etil éter, 920 µl, 2,76 mmol) al ejemplo 21a (373 mg, 1,38 mmol) disuelto en THF (5 ml) enfriado a 0 °C. La agitación se continúa a 0 °C durante 15 min seguido de 2 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C y se añade gota a gota bromuro de metilmagnesio (3 M en etil éter, 920 µl, 2,76 mmol). La agitación se continúa a 0 °C durante 15 min, seguido de una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C, se añade gota a gota HCl 1 N (6 ml) y la agitación se continúa durante 15 min. Se añade EtOAc, la capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida para formar un residuo. Se añade gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 1,25 ml, 1,27 mmol) a dicho residuo disuelto en THF (8 ml) y se enfría

hasta -78 °C. La agitación se continúa a -20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfría hasta -60 °C y se añade trifluoroacetato de etilo (273 µl, 2,28 mmol). La agitación se continúa a la temperatura ambiente durante una noche. Se añaden agua y EtOAc, la capa orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida para formar un residuo. Se añade clorhidrato de hidroxilamina (1,048 g, 15,00 mmol) a dicho residuo disuelto en MeOH (40 ml) y la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 2 h. Los volátiles se evaporan a presión reducida, el residuo se particiona entre EtOAc y NaHCO₃ saturado, la capa orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ saturado, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida para formar un residuo. Se añaden TEA (147 µl, 1,057 mmol) seguido de cloruro de metansulfonilo (76 µl, 0,98 mmol) a dicho residuo disuelto en DCM (11 ml) y se enfría hasta 0 °C. La agitación se continúa durante 5 h a la temperatura ambiente. Se añaden agua y DCM, la capa acuosa se extrae adicionalmente con DCM, las capas orgánicas se combinan, se secan mediante el uso de un cartucho separador de fases y se concentran a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 0-10 % de EtOAc/ciclohexano) para formar el compuesto del título (195 mg, 44 %).

HPLC-EM (Método 5): TR = 10,41 min

EM (APCI): m/z = 219 (M - CO₂tBu + H)⁺

Ejemplo 22a (mezcla racémica), procedimiento alternativo

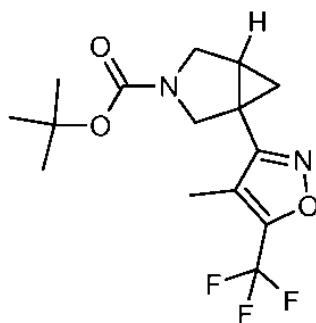


Se añade N-clorosuccinimida (212 mg, 1,59 mmol) al ejemplo 23a (*vide intra*) (360 mg, 1,59 mmol) en DMF (8 ml) enfriado a 0 °C. La agitación se continúa durante una noche. La mezcla de reacción se reparte entre agua y AcOEt. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a presión reducida para formar un residuo (386 mg). Se disuelven 100 mg de dicho residuo en cloroformo anhidro (5 ml) y se enfría hasta 0 °C. Se añaden 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno (671 mg, 3,84 mmol) seguido de TEA (160 µl, 1,15 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continúa 3 horas. La mezcla de reacción se reparte entre agua y DCM. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a presión reducida para dar un residuo, que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida de Si, mediante el uso de ciclohexano/EtOAc a 85:15 como eluyente, para obtener 76 mg (62 %) de producto.

HPLC-EM (Método 7b): TR = 3,67 min

EM (APCI pos): m/z = 219 (M - Boc + H)⁺

Ejemplo 22b (mezcla racémica)

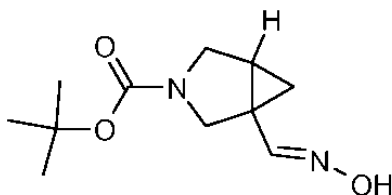


Se añade gota a gota bromuro de etilmagnesio (3 M en etil éter, 3,95 ml, 11,84 mmol) al ejemplo 21a (1,6 g, 5,92 mmol) disuelto en THF anhidro (20 ml) enfriado a 0 °C. La agitación se continúa a 0 °C durante 15 min, después una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C y se añade gota a gota bromuro de metilmagnesio (3 M en etil éter, 1,97 ml, 5,92 mmol). La agitación se continúa a 0 °C durante 15 min seguido de 2 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C, se añade gota a gota NH₄Cl acuoso y la agitación se continúa durante 5 min. Se añade EtOAc, la capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida para formar 1,37 g de la cetona en bruto. Se añade gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (1,8 M, 1,03 ml, 1,86 mmol) a la cetona en bruto (370 mg, 1,55 mmol) disuelta en THF anhidro (10 ml) y se enfría hasta -78 °C. La agitación se continúa a -20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se

enfria hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añade 1-(trifluoroacetil)imidazol (0,70 ml, 6,18 mmol). La agitación se continúa 3 h a la temperatura ambiente. Se añaden una solución acuosa de NH_4Cl y EtOAc, la capa orgánica se separa, se seca con un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida para formar un residuo que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida de Si (5-40 % de EtOAc/Hexano como eluyente) para obtener 190 mg del intermedio.

5 Se añade clorhidrato de hidroxilamina (512 mg, 7,37 mmol) a dicho producto disuelto en MeOH (20 ml) y la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 2 h. Los volátiles se evaporan a presión reducida, el residuo se reparte entre EtOAc y NaHCO_3 saturado, la capa orgánica se separa, se lava con NaHCO_3 saturado, se seca con un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida para formar 90 mg de residuo. Se añaden TEA (50 μl , 0,36 mmol) seguido de cloruro de metansulfonilo (26 μl , 0,33 mmol) a dicho residuo disuelto en DCM (10 ml) y se enfria hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La agitación se continúa a la temperatura ambiente después añadir TEA (50 μl , 0,36 mmol) y cloruro de metansulfonilo (26 μl , 0,33 mmol) adicionales y la agitación se continúa durante 2 h. Se añaden agua y DCM, la capa acuosa se extrae adicionalmente con DCM, las capas orgánicas se combinan, se secan con un cartucho separador de fases y se concentran a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 0-10 % de EtOAc/hexano) para formar el compuesto del título (20 mg, 23 % en la última etapa).

Ejemplo 23a (mezcla racémica)

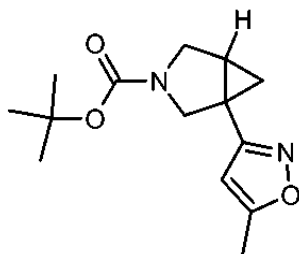


20 Se añade en porciones hidruro de litio y aluminio (50 mg, 1,30 mmol) al 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (315 mg, 1,30 mmol) en THF (6 ml) enfriado a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La agitación se continúa durante 10 min a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguido de 1 h a la TA. La mezcla de reacción se enfria hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añaden agua (100 μl), NaOH 1 M (100 μl) y agua (300 μl). La agitación se continúa durante 15 min a la TA. Los sólidos se eliminan mediante una filtración con celita y el filtrado se seca sobre Na_2SO_4 antes de ser evaporado para formar un residuo que se disuelve en DCM (7 ml), se enfria hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trata con peryodinato de Dess-Martin (679 mg, 1,60 mmol) en porciones. La agitación se continúa durante 3 h a la TA. Se añaden NaHCO_3 saturado y tiosulfato de sodio (2 g en 5 ml de agua) y la agitación se continúa durante 30 min. La capa orgánica se separa, se seca mediante el uso de un cartucho separador de fases y se evapora a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en EtOH (13 ml) y se añade a clorhidrato de hidroxilamina (387 mg, 5,56 mmol) y acetato de sodio (730 mg, 8,9 mmol) en agua (5 ml). Después de agitar durante una noche a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se reparte entre agua y AcOEt. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida para formar el compuesto del título (265 mg, contenido del 90 %, 79 %) que se usa como tal.

HPLC-EM (Método 2): TR = 1,05 min

35 EM (ESI pos): m/z = 227 (M + H)⁺

Ejemplo 24a (mezcla racémica)



40 Se añade N-clorosuccinimida (148 mg, 1,10 mmol) al ejemplo 23a (265 mg, contenido del 90 %, 1,05 mmol) en DMF (5 ml) enfriado a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La agitación se continúa durante 2 h a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añade N-clorosuccinimida (72 mg, 0,538 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continúa durante 1 h a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se reparte entre agua y AcOEt.

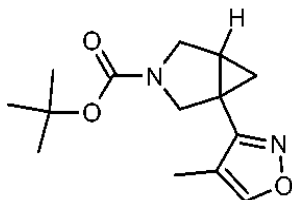
45 La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida para formar un residuo (270 mg). Se disuelven 135 mg de dicho residuo en DCM (5 ml) y se enfria hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añaden 2-cloropropeno (1 ml, 11,75 mmol) seguido de TEA (217 μl , 1,553 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continúa durante una noche. La mezcla de reacción se reparte entre agua y DCM. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida para dar un residuo, que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 0-10 % de EtOAc/ciclohexano) para formar el compuesto del título (69

mg, 50 %).

HPLC-EM (Método 6): TR = 11,20 min

EM (ESI pos): m/z = 265 (M + H)⁺

5 Ejemplo 24b (mezcla racémica)



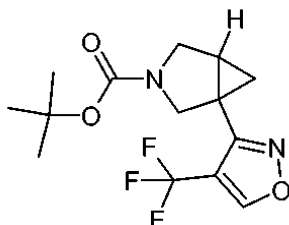
10 Se añade N-clorosuccinimida (148 mg, 1,10 mmol) al ejemplo 23a (265 mg, contenido del 90 %, 1,05 mmol) en DMF (5 ml) enfriada a 0 °C. La agitación se continúa durante 2 h a 40 °C. Se añade N-clorosuccinimida (72 mg, 0,538 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continúa durante 1 h a 40 °C. La mezcla de reacción se reparte entre agua y AcOEt.

15 La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a presión reducida para formar un residuo (270 mg). Se disuelven 67 mg de dicho residuo en DCM (2,5 ml) y se enfría hasta 0 °C. Se añaden etil propenil éter (0,654 ml, 5,91 mmol) seguido de TEA (72 µl, 0,51 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continúa durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se reparte entre agua y DCM. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a presión reducida para dar un residuo, que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 5-30 % de EtOAc/ciclohexano) para formar el compuesto del título (68 mg).

HPLC-EM (Método 8): TR = 6,82 min

EM (ESI pos): m/z = 165 (M - CO₂tBu + H)⁺

25 Ejemplo 24c (mezcla racémica)



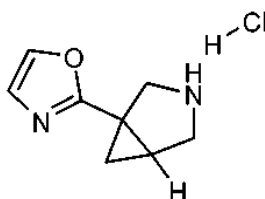
30 Se añade N-clorosuccinimida (148 mg, 1,10 mmol) al ejemplo 23a (265 mg, contenido del 90 %, 1,05 mmol) en DMF (5 ml) enfriada a 0 °C. La agitación se continúa durante 2 h a 40 °C. Se añade N-clorosuccinimida (72 mg, 0,54 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continúa durante 1 h a 40 °C. La mezcla de reacción se reparte entre agua y AcOEt. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a presión reducida para formar un residuo (270 mg). Se disuelven 67 mg de dicho residuo en DCM (2,5 ml) y se enfría hasta 0 °C. Se añaden (E)-1-metoxi-3,3,3-trifluoropropeno (746 mg, 5,91 mmol) seguido de TEA (72 µl, 0,51 mmol) a la mezcla de reacción, y la agitación se continúa durante una noche a la temperatura ambiente.

35 La mezcla de reacción se reparte entre agua y DCM. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a presión reducida para dar un residuo, que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 0-20 % de EtOAc/ciclohexano) para formar el compuesto del título (41 mg).

HPLC-EM (Método 8): TR = 10,41 min

40 EM (ESI pos): m/z = 219 (M - CO₂tBu + H)⁺

Ejemplo 25a (mezcla racémica)

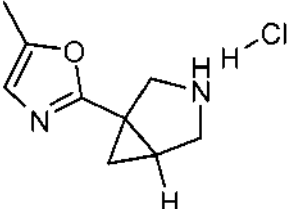
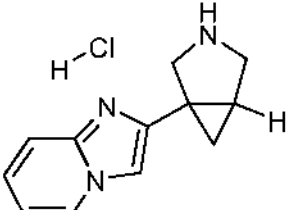
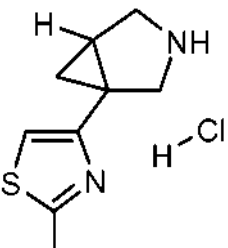
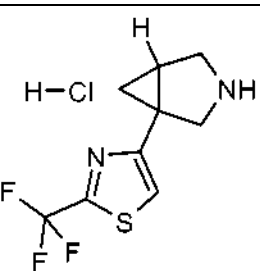
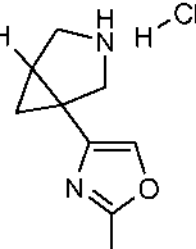


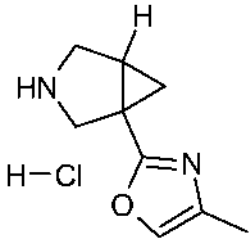
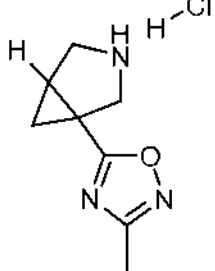
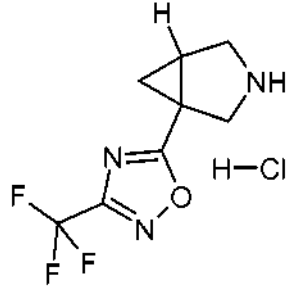
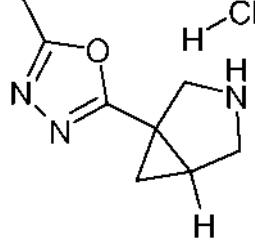
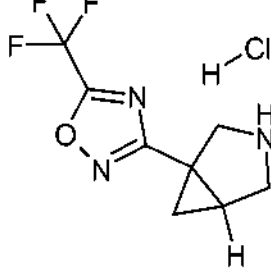
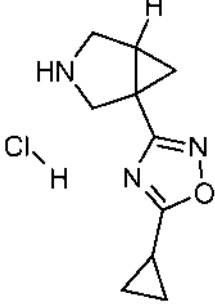
Se disuelve el Ejemplo 13a (0,015 mg, pureza del 50 %) en 1,4-dioxano seco (0,5 ml) y se añade ácido clorhídrico (1 ml de una solución 4 N en dioxano). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 h, el disolvente se evapora para obtener el compuesto del título (15 mg) usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLC-EM (Método 2): TR = 0,28 min

5 EM (ESI pos): m/z = 150 (M + H)⁺

Los siguientes ejemplos se sintetizan de una forma análoga a la preparación del ejemplo 25a:

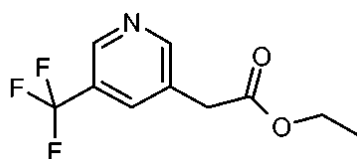
Ejemplo	Estructura	Reactivo, cantidad	TR [min], método	EM (ESI pos o APCI): m/z
25b (mezcla racémica)		13b, 115 mg	7,35, método 5	165 (M + H) ⁺
25c (mezcla racémica)		14a, 172 mg	7,88, método 5	200 (M + H) ⁺
25d (mezcla racémica)		14b, 44 mg	1,42, método 6	181 (M + H) ⁺
25e (mezcla racémica)		14c, 155 mg	8,53, método 5	235 (M + H) ⁺
25f (mezcla racémica)		14d, 17 mg	0,39, método 2	165 (M + H) ⁺

Ejemplo	Estructura	Reactivo, cantidad	TR [min], método	EM (ESI pos o APCI): m/z
25g (mezcla racémica)		14e, 76 mg, contenido del 48 %	0,81, método 2	165 (M + H) ⁺
25h (mezcla racémica)		15a, 167 mg	0,34, método 2	166 (M + H) ⁺
25i (mezcla racémica)		15b, 200 mg	7,77, método 5	220 (M + H) ⁺
25j (mezcla racémica)		17a, 77 mg	5,15, método 5	166 (M + H) ⁺
25k (mezcla racémica)		20a, 1000 mg	0,96, método 2	220 (M + H) ⁺
25l (mezcla racémica)		20b, 353 mg	6,81, método 5	192 (M + H) ⁺

Ejemplo	Estructura	Reactivo, cantidad	TR [min], método	EM (ESI pos o APCI): m/z
25m (mezcla racémica)		20c, 296 mg (contenido del 90 %)	0,34, método 2	165 (M + H) ⁺
25n (enantiómero individual, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)		20d, 48 mg	0,86, método 2	192 (M + H) ⁺
25o (enantiómero individual, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)		20e, 48 mg	0,86, método 2	192 (M + H) ⁺
25p (mezcla racémica)		22a, 190 mg	7,96, método 5	219 (M + H) ⁺
25q (mezcla racémica)		24a, 69 mg	0,69, método 2	165 (M + H) ⁺

Ejemplo	Estructura	Reactivo, cantidad	TR [min], método	EM (ESI pos o APCI): m/z
25r (mezcla racémica)		14f, 163 mg	0,57, método 2	191 (M + H) ⁺
25u (mezcla racémica)		24b, 68 mg	0,38 y 0,58, método 2	165 (M + H) ⁺
25v (mezcla racémica)		24c, 41 mg	0,88, método 2	219 (M + H) ⁺
25w (mezcla racémica)		14 g, 515 mg, contenido del 95	TR = 4,54; método 7a	219 (M + H) ⁺
25x (enantiómero individual, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)		20f, 70 mg	TR = 0,77; método 2	260 (M + H) ⁺
25y (mezcla racémica)		15c, 150 mg	TR = 4,00; método 7a	192 (M + H) ⁺

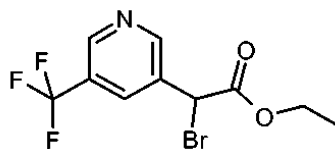
Ejemplo	Estructura	Reactivo, cantidad	TR [min], método	EM (ESI pos o APCI): m/z
25z (mezcla racémica)		15d, 240 mg	TR = 0,85; método 2	260 (M + H) ⁺
25za (mezcla racémica)		22b, 30 mg	TR = 5,27; método 7a	233 (M + H) ⁺

Ejemplo 26a:

5 Se desgasifican 3-bromo-5-(trifluorometil)piridina (6,0 g, 26,55 mmol), malonato de dietilo (4,8 ml, 0,032 mol) y carbonato de cesio (11,2 g, 0,035 mol) en DME (30 ml) con un flujo de nitrógeno durante 5 min. Se añaden tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (486 mg, 0,531 mmol) y tri-terc-butilfosfina (644 µl, 2,65 mmol) y la mezcla de reacción se divide en seis porciones iguales. Cada porción se calienta a 150 °C en un horno de microondas durante

10 1 hora. Las porciones combinadas se mezclan con NH₄Cl saturado y se extraen tres veces con etil éter. Las capas orgánicas combinadas se secan mediante el uso de un cartucho separador de fases, y se concentran a presión reducida para dar un residuo que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 0-25 % de EtOAc/éter de petróleo) para formar el compuesto del título (2,63 g, 43 %).

15 HPLC-EM (Método 2): TR = 1,02 min
EM (ESI pos): m/z = 233 (M + H)⁺

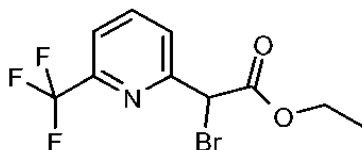
Ejemplo 27a (mezcla racémica)

20 Se añaden peróxido de benzoilo (24 mg, 0,1 mmol) y N-bromosuccinimida (0,885 g, 4,97 mmol) al ejemplo 26a (1,160 g, 4,97 mmol) en tetracloruro de carbono (30 ml) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, el material no disuelto se elimina mediante una filtración y se lava con EtOAc. El filtrado y los lavados con EtOAc se evaporan a presión reducida para dar un

25 residuo que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 0-10 % de EtOAc/éter de petróleo) para formar el compuesto del título (1,000 g, 64 %).

HPLC-EM (Método 2): TR = 1,18 min
EM (ESI pos): m/z = 312 (M + H)⁺

30

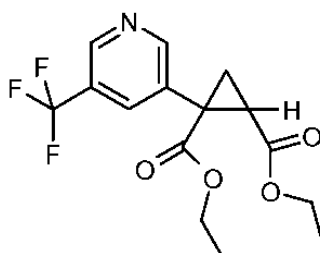
Ejemplo 27b (mezcla racémica)

5 El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 27a, mediante el uso del 6-(trifluorometil)-etil éster del ácido 2-piridinacético, (3,000 g, contenido del 88 %, 11,32 mmol, preparado según se describe en el documento WO2009/121919).

HPLC-EM (Método 2): TR = 1,24 min

EM (ESI pos): m/z = 312 (M + H)⁺

10

Ejemplo 28a (mezcla diastereomérica)

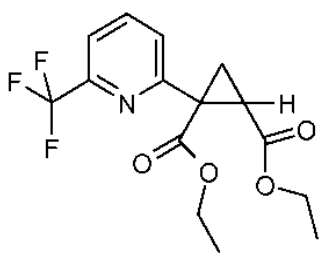
15 Se añaden EtOH (416 µl) seguido de una solución del ejemplo 27a (1,000 g, 3,20 mmol) en acrilato de etilo (662 µl, 6,09 mmol) y EtOH (125 µl) a hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral, 128 mg, 3,20 mmol) en éter dietílico (12 ml) enfriado a 0 °C. La agitación se continúa a la temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añaden EtOH (5 ml), etil éter (50 ml) y agua y la capa orgánica se separa, se seca mediante el uso de un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 0-20 % de EtOAc/éter de petróleo) para formar el compuesto del título (0,96 g, 90 %).

20

HPLC-EM (Método 7): TR = 7,33 - 7,52 min

EM (ESI pos): m/z = 332 (M + H)⁺

25 Ejemplo 28b (mezcla diastereomérica)



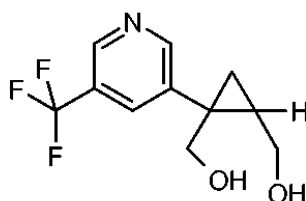
30 El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 28a, mediante el uso del ejemplo 27b (1,780 g, 5,70 mmol).

CG-EM (Método 8): TR = 10,76 min

EM (EI pos): m/z = 331 (M)⁺

Ejemplo 29a (syn; mezcla racémica)

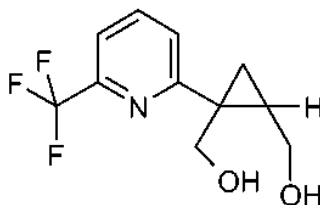
35



Se añade en porciones hidruro de litio y aluminio (149 mg, 3,92 mmol) al ejemplo 28a (1.000 mg, 3,02 mmol) en THF enfriado a 0 °C. La agitación se continúa durante 10 min a 0 °C y después durante 1 h a la temperatura ambiente. Se añade hidruro de litio y aluminio (22 mg, 0,58 mmol) y la agitación se continúa durante una noche. Se añade hidruro de litio y aluminio (23 mg, 0,60 mmol) y la agitación se continúa durante 3 h. Se añaden agua (194 µl), NaOH 1 M (194 µl) y agua (582 µl) a la mezcla de reacción enfriada a 0 °C, y la agitación se continúa durante 40 min a la temperatura ambiente. Los sólidos se eliminan mediante una filtración con celita y se lavan con EtOAc. El filtrado y los lavados del EtOAc se evaporan a presión reducida para dar un residuo que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 0-10 % de MeOH/DCM) para formar el compuesto del título (209 mg, 28 %).

HPLC-EM (Método 6): TR = 7,18 min
EM (ESI pos): m/z = 248 (M + H)⁺

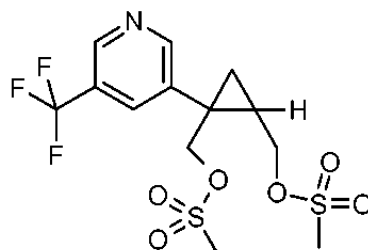
Ejemplo 29b (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 29a, mediante el uso del ejemplo 28b (200 mg, 0,60 mmol).

HPLC-EM (Método 5): TR = 7,18 min
EM (APCI): m/z = 248 (M + H)⁺

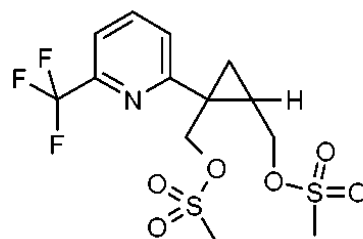
Ejemplo 30a (syn; mezcla racémica)



Se añaden TEA (280 µl, 2,01 mmol) seguido de cloruro de metansulfonilo (143 µl, 1,84 mmol) al ejemplo 29a (207 mg, 0,84 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con NaHCO₃ saturado y salmuera, se seca mediante el uso de un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida para formar el compuesto del título (319 mg, 94 %) que se usa como tal.

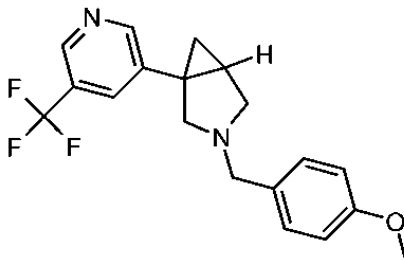
HPLC-EM (Método 6): TR = 9,84 min
EM (ESI pos): m/z = 404 (M + H)⁺

Ejemplo 30b (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 30a, mediante el uso del ejemplo 29b (213 mg, 0,86 mmol).

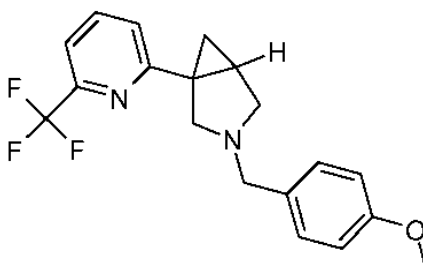
HPLC-EM (Método 2): TR = 1,07 min
EM (ESI pos): m/z = 404 (M + H)⁺

Ejemplo 31a (mezcla racémica)

- 5 Se agitan el Ejemplo 30a (318 mg, 0,788 mmol), 4-metoxibencilamina (206 μ l, 1,58 mmol) y DIPEA (343 μ l, 1,97 mmol) en DMF (5 ml) a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, los volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se particiona entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ y salmuera, se seca mediante el uso de un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 0-30 % de EtOAc/éter de petróleo) para formar el compuesto del título (182 mg, 66 %).
- 10 HPLC-EM (Método 6): TR = 6,41 min
EM (ESI pos): m/z = 349 (M + H)⁺

Ejemplo 31b (mezcla racémica)

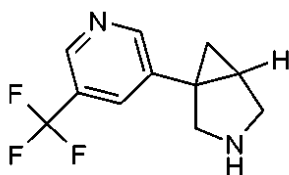
15



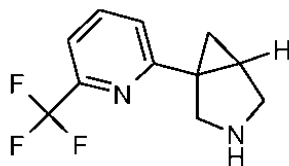
- El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 31a, mediante el uso del ejemplo 30b (345 mg, 0,85 mmol).
- 20 HPLC-EM (Método 5): TR = 10,09 min
EM (APCI): m/z = 349 (M + H)⁺

Ejemplo 32a (mezcla racémica)

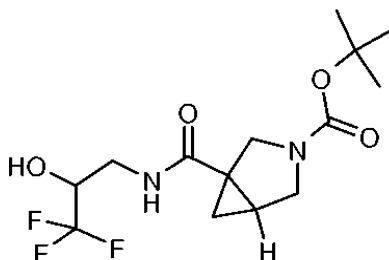
25



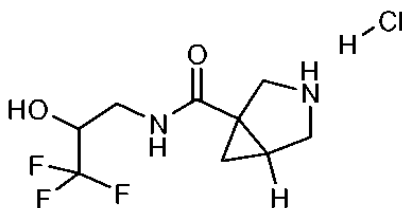
- Se añade cloroformiato de 1-cloroetilo (68 μ l, 0,62 mmol) al ejemplo 31a (180 mg, 0,52 mmol) en 1,2-dicloroetano (3,3 ml) enfriado a 0 °C. La agitación se continúa durante 2,5 h a la temperatura ambiente. Se añade cloroformiato de 1-cloroetilo (25 μ l, 0,23 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continúa durante 1 h. Se añade MeOH (6,6 ml) a la mezcla de reacción y la agitación se continúa durante 1 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 5 % de MeOH en DCM + un 0,5 % de NH₃) para formar el compuesto del título (113 mg, 96 %).
- 30 HPLC-EM (Método 5): TR = 8,22 min
EM (APCI): m/z = 229 (M + H)⁺
- 35

Ejemplo 32b (mezcla racémica)

- 5 El compuesto del título se prepara según se describe en el Ejemplo 32a, mediante el uso del ejemplo 31b (165 mg, 0,47 mmol).
HPLC-EM (Método 5): TR = 8,81 min
EM (APCI): m/z = 229 (M + H)⁺

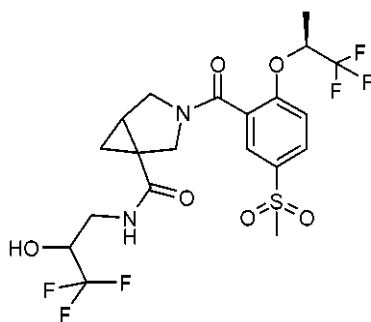
10 Ejemplo 33a (mezcla racémica)

- 15 A una solución del 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (200 mg, 0,88 mmol) en DMF (5 ml), se añaden TBTU (339 mg, 1,056 mmol) y TEA (160 μ l, 1,14 mmol). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 10 min, después se añade 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-propanol racémico (125 mg, 0,97 mmol) y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una noche. Se añaden AcOEt y NaHCO₃ saturado, las fases orgánicas se separan y se lavan con ácido cítrico al 10 % y salmuera. La capa orgánica se seca después mediante el uso de un cartucho separador de fases y se evapora a presión reducida para formar el compuesto del título (330 mg, contenido del 90 %, 100 %), que se usa como tal.
- 20 HPLC-EM (Método 2): TR = 0,94 min
EM (ESI pos): m/z = 339 (M + H)⁺

Ejemplo 34a (mezcla racémica)

- 25 Se disuelve el Ejemplo 33a (310 mg, contenido del 94 %, 0,86 mmol) en 1,4-dioxano seco (5 ml) y se añade ácido clorhídrico (5 ml de una solución 4 N en dioxano). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2,5 h, el disolvente se evapora para obtener el compuesto del título (310 mg, contenido del 64 %, 84 %) usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 30 HPLC-EM (Método 2): TR = 0,35 min
EM (ESI pos): m/z = 239 (M + H)⁺

Ejemplo 35a (mezcla racémica)

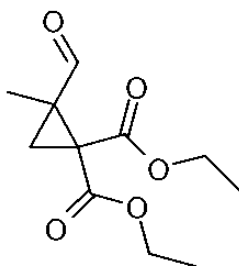


A una solución del ejemplo 34a (310 mg, contenido del 64 %, 0,72 mmol) en DMF (5 ml), se añaden el ejemplo 4a (226 mg, 0,72 mmol), TBTU (255 mg, 0,79 mmol) y DIPEA (618 μ l, 3,61 mmol). La agitación se continúa a la temperatura ambiente durante una noche. Se añaden AcOEt y NaHCO₃ saturado, las fases orgánicas se separan y se lavan con salmuera, se secan y se evaporan a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 0-5 % de MeOH/DCM) para formar el compuesto del título (270 mg, 70 %).

HPLC-EM (Método 5): TR = 7,08 min

EM (APCI): m/z = 533 (M + H)⁺

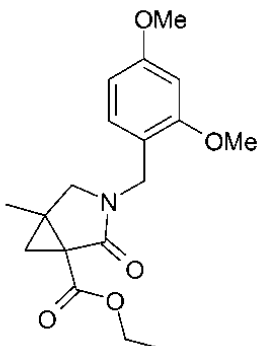
Ejemplo 36a



A una solución de metacroleína (2,61 ml, 30 mmol) en EtOH seco (40 ml), se añaden TEA seca (3,47 ml, 25 mmol) y bromomalonato de dietilo (4,63 ml, 25 mmol) a la temperatura ambiente. La solución transparente resultante se agita a la temperatura ambiente durante 20 h. Se forma un precipitado de color blanco. El disolvente se reduce a vacío. El sólido de color blanco se suspende en pentano/dietil éter a 90:10 y la suspensión se filtra a vacío. La solución se evapora para dar 5,5 g de un aceite incoloro. El bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de pentano/dietil éter a entre 90:10 y 75:25) para formar el compuesto del título (3,49 g, pureza del 60 %, 36,7 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

CG-EM (Método 8): TR = 8,99 min

Ejemplo 37a (mezcla racémica, syn)



A una solución de Ejemplo 36a (2,8 g, 60 % de pureza, 7,36 mmol) en THF seco (30 ml), se añade 2,4-dimetoxibencilamina (1,24 ml, 8,1 mmol) seguido de AcOH (0,49 ml, 8,1 mmol). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 20 min, después se enfría hasta a 0 °C y se añade cianoborhidruro de sodio (0,54 g, 8,1 mmol). Después de 30 min, se retira el baño de hielo y mezcla de reacción se deja con agitación durante una noche. Se añade una solución saturada de NaHCO₃, la mezcla se extrae con Et₂O, las fases se separan y los orgánicos se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente proporciona un aceite de color

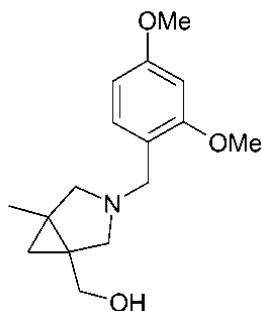
amarillo, purificado mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente desde un 7 % hasta un 63 % de acetona/ciclohexano) para formar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,89 g, 36 %)

HPLC-EM (Método 2): TR = 1,15 min

EM (ESI pos): m/z = 334 (M + H)⁺

5

Ejemplo 38a (mezcla racémica, syn)

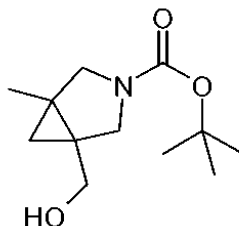


10 A una solución de Ejemplo 37a (0,87 g, 2,61 mmol) en THF seco (20 ml) a reflujo, se añade gota a gota un complejo de borano y sulfuro de dimetilo (solución 2 M en THF, 5,22 ml, 10,44 mmol). Después de 1 h, la mezcla se enfría hasta 0 °C y se añaden gota a gota 5 ml de una solución de MeOH/HCl al 36 % (9:1) y la mezcla se pone después a reflujo durante una noche. Los disolventes se evaporan, el residuo se carga en un cartucho SCX y las fracciones de amoníaco se evaporan para formar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,63 g, 87 %)

HPLC-EM (Método 2): TR = 0,91 min

15 EM (ESI pos): m/z = 278 (M + H)⁺

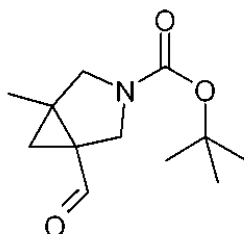
Ejemplo 39a (mezcla racémica, syn)



20 A una solución de Ejemplo 38a (0,42 g, 1,51 mmol) en EtOH absoluto (20 ml), se añaden dicarbonato de di-terc-butilo (0,33 g, 1,51 mmol) e hidróxido de paladio (0,06 g, 0,03 mmol) y la mezcla se hidrogena a 20 psi durante 20 h. El catalizador se elimina mediante una filtración, se evapora el disolvente y el bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente en gradiente desde un 0 % hasta un 100 % de ciclohexano en AcOEt) para formar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,19 g, 55 %)

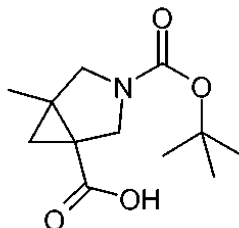
25 CG-EM (Método 8): TR = 10,19 min

Ejemplo 40a (mezcla racémica, syn)

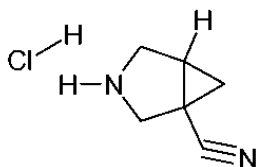


30 A una solución del Ejemplo 39a (0,095 g, 0,42 mmol) en DCM seco (5 ml) a 0 °C, se añade peryodinano de Dess-Martin (0,25 g, 0,59 mmol) y la mezcla se agita después durante 3 h a la temperatura ambiente. Se añade una solución saturada de NaHCO₃ seguido de 2,5 ml de una solución al 5 % de Na₂S₂O₃ y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30 min. Las fases se separan, los orgánicos se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para formar el compuesto del título, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. (0,08 g, 85 %)

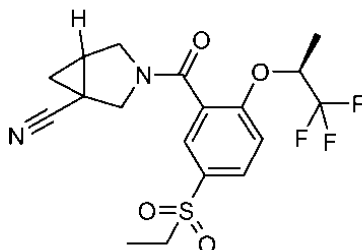
35 CG-EM (Método 8): TR = 9,85 min

Ejemplo 41a (mezcla racémica, syn)

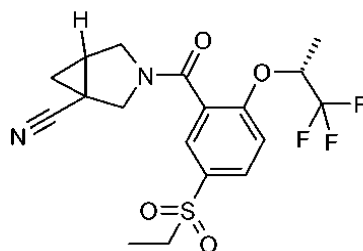
- 5 A una solución del Ejemplo 40a (0,08 g, 0,36 mmol) en t-BuOH (2 ml) y 2-metil-2-buteno (0,65 ml de una solución 2 N en THF) a la temperatura ambiente se añade hidrogenofosfato de sodio (0,133 g, 0,96 mmol) en agua (1,5 ml) seguido de clorito de sodio (0,112 g, 0,99 mmol), y la mezcla se agita después a la temperatura ambiente durante 5 h, después se añade una solución de ácido cítrico (al 5 % en agua). La mezcla se extrae con DCM, se separan las fases, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para formar el compuesto del título (0,065 g, 76 %)
- 10 CG-EM (Método 8): TR = 10,66 min
EM (EI pos): m/z = 241 (M)⁺

Ejemplo 42a (mezcla racémica)

- 15 Se disuelve el Ejemplo 18a (550 mg, 2,64 mmol) en 1,4-dioxano seco (2 ml) y se añade ácido clorhídrico (1 ml de una solución 4 N en dioxano). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 h, el disolvente se evapora para obtener el compuesto del título (380 mg, 100 %) usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20 HPLC-EM (Método 2): TR = 0,24 min
EM (ESI pos): m/z = 109 (M + H)⁺

Ejemplo 43a (mezcla diastereomérica)

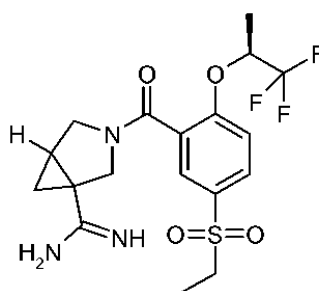
- 25 A una solución del ejemplo 4e (210 mg, 0,64 mmol) en DMF seca (5 ml), se añaden HATU (318 mg, 0,84 mmol) y TEA seca (269 µl, 1,93 mmol). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 20 min, después se añade el ejemplo 42a (93 mg, 0,64 mmol) y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se trata con alúmina básica y los volátiles se evaporan a presión reducida. El residuo se disuelve en EtOAc, se lava con ácido cítrico al 10 % y después con salmuera, se seca mediante el uso de un cartucho separador de fases y se evapora a vacío. El bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 50-70 % de EtOAc/Ciclohexano) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (235 mg, 88 %)
- 30 HPLC-EM (método 2): TR = 0,93 min
EM (ESI pos): m/z = 417 (M + H)⁺

Ejemplo 43b (mezcla diastereomérica)

5 El compuesto del título se prepara como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, en 43a, partiendo del ejemplo 42a (53 mg, 0,36 mmol) y del ejemplo 41 (118 mg, 0,36 mmol)

HPLC-EM (método 2): TR = 1,07 min

EM (ESI pos): m/z = 417 (M + H)⁺

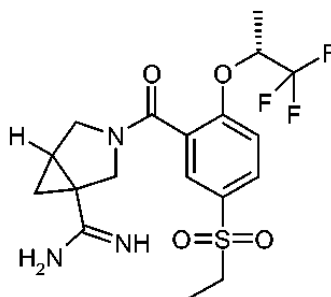
Ejemplo 45a (mezcla diastereomérica)

10

El Ejemplo 45a se prepara según se describe, por ejemplo, en 10^a, mediante el uso del ejemplo 43a (235 mg, 0,56 mmol).

HPLC-EM (método 2): TR = 0,68 min

15 EM (ESI pos): m/z = 434 (M + H)⁺

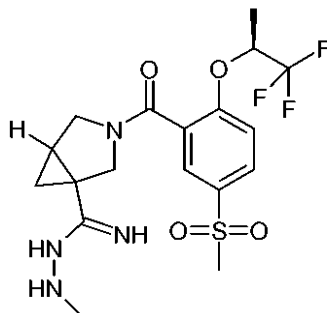
Ejemplo 45b (mezcla diastereomérica)

20 El Ejemplo 45b se prepara según se describe, por ejemplo, en 10a, mediante el uso del ejemplo 43b (121 mg, 0,26 mmol).

HPLC-EM (método 2): TR = 0,87 min

EM (ESI pos): m/z = 434 (M + H)⁺

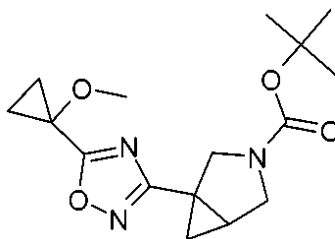
25

Ejemplo 46a (mezcla diastereomérica)

Se añade metilhidrazina (29 μ l, 0,55 mmol) al ejemplo 10a (208 mg, 0,50 mmol) en MeOH (2 ml) enfriado a 0 °C. La agitación se continúa durante 2,5 días a la temperatura ambiente seguido de 1 h a 40 °C. Después de la evaporación de los volátiles, el compuesto del título (244 mg, contenido del 85 %, 93 %) se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLC-EM (Método 2): TR = 0,87 min

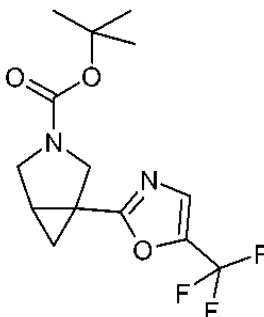
EM (ESI pos): m/z = 449 (M + H)⁺

10 Ejemplo 47a (mezcla racémica)

Se agita una solución de ácido 1-metoxiciclopropan-1-carboxílico (750 mg, 6,46 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (670,2 mg, 3,25 mmol) en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas, después se añade Et₂O a la mezcla, el sólido se elimina mediante una filtración y el disolvente se elimina a presión reducida. El anhídrido obtenido se añade a una solución del ejemplo 19a (490 mg, 2,03 mmol) y TEA (1,4 ml, 10,06 mmol) en ACN (4 ml) y se calienta bajo radiación de microondas (100 °C) durante 30 min y después a 150 °C durante 30 min adicionales. Los disolventes se evaporan a presión reducida, el residuo se reparte entre EtOAc y agua, la capa orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida de Si (eluyente de n-Hexano/EtOAc a 8:2) para obtener el compuesto del título (450 mg, contenido del 90 %, 69 %).

HPLC-EM (Método 2): TR = 1,26 min

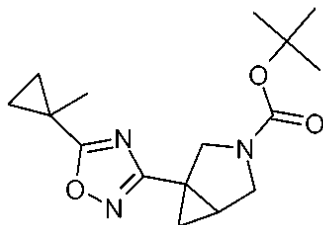
EM (ESI pos): m/z = 322 (M + H)⁺

25 Ejemplo 47b (mezcla racémica)

Se añade peryodinato de Dess-Martin (2,63 g, 6,20 mmol) a una solución del ejemplo 33a (1,50 g, 4,43 mmol) en ACN y se agita durante 6 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en una solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % + Na₂SO₃ al 5 % y se extrae con EtOAc, la capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se disuelve una alícuota de la cetona en bruto (900 mg, 2,68 mmol) en THF anhidro, se añade reactivo de Burgess (2,50 g, 10,49 mmol) y la mezcla de reacción se calienta después bajo radiación de microondas (120 °C) durante 30 min. Se añade EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida de Si (eluyente de EtOAc/ciclohexano a 2:8) para formar el

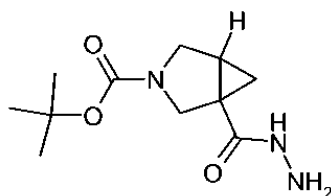
compuesto del título (140 mg, 16 %).
HPLC-EM (Método 2): TR = 0,93 min
EM (ESI pos): m/z = 319 (M + H)⁺

5 Ejemplo 47c (mezcla racémica)



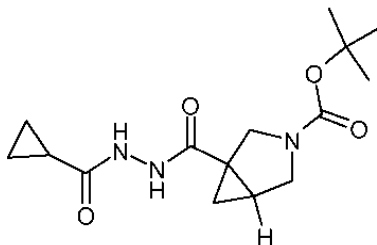
El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 47a partiendo del ácido 1-metilciclopropan-1-carboxílico (550 mg, 5,49 mmol) en lugar del ácido 1-metoxiciclopropan-1-carboxílico, para obtener 340 mg (84 % en la última etapa) de producto.
HPLC-EM (Método 2): TR = 1,40 min
EM (ESI pos): m/z = 306 (M + H)⁺

15 Ejemplo 48a (mezcla racémica)

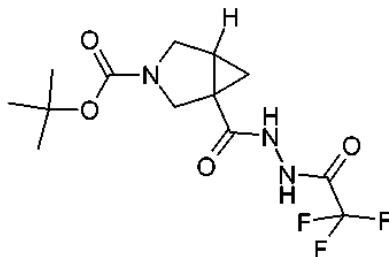


Se añade gota a gota trimetilsilildiazometano (3,63 ml, 7,26 mmol) a una solución agitada del 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (1,50 g, 6,60 mmol) disuelto en una mezcla de tolueno anhidro/MeOH anhidro a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, después la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añade una pequeña cantidad de ácido acético glacial, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se reparte entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El éster obtenido se disuelve en MeOH anhidro y se añade hidrato de hidrazina (6,00 ml, 123,45 mmol); la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas, el disolvente se retira y el residuo se reparte entre agua y DCM. La capa orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,40 g, 87 %).
HPLC-EM (Método 2): TR = 0,74 min
EM (ESI pos): m/z = 242 (M + H)⁺

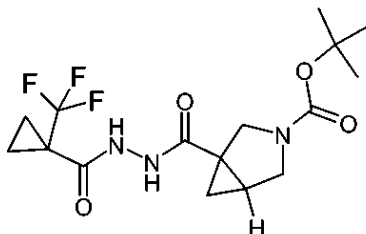
30 Ejemplo 49a (mezcla racémica)



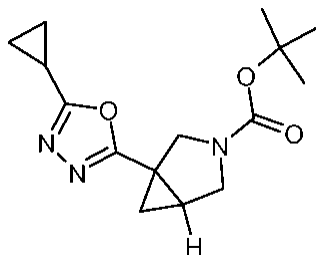
Se agitan el 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (300 mg, 1,32 mmol), HATU (552 mg, 1,45 mmol) y DIPEA (0,25 ml, 1,45 mmol) en DMF (15 ml) a la TA durante 15 min; después se añade clorhidrato de ciclopropil hidrazida (198 mg, 1,45 mmol) seguido de DIPEA (0,25 ml, 1,45 mmol) a la mezcla de reacción, y la agitación se continúa durante 1 h. Se añaden 100 ml de agua, la mezcla de reacción se extrae con Et₂O (2 x 100 ml), EtOAc/Et₂O (mezcla a 1:1, 2 x 100 ml), EtOAc (1 x 50 ml), después las fases orgánicas recogidas se lavan con HCl 0,5 N, NaHCO₃ acuoso al 10 %, se secan con un cartucho separador de fases y se concentran a presión reducida para formar el compuesto del título (290 mg, 70 %) usado para la siguiente etapa sin purificación adicional.
HPLC-EM (Método 1): TR = 0,79 min
EM (ESI pos): m/z = 254 (M - tBu + H)⁺

Ejemplo 49b (mezcla racémica)

- 5 Se añade gota a gota anhídrido trifluoroacético (0,20 ml, 1,41 mmol) a una solución del ejemplo 48a (340 mg, 1,41 mmol) y DIPEA (0,27 ml, 1,55 mmol) en ACN a 0 °C, después la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se reparte entre agua y EtOAc, la capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (450 mg, 95 %)
- 10 HPLC-EM (Método 2): TR = 0,79 min
EM (ESI pos): m/z = 355 (M + NH₄)⁺

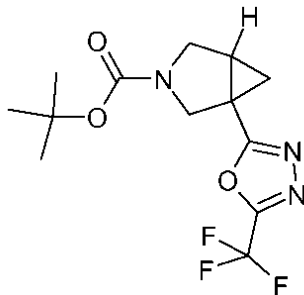
Ejemplo 49c (mezcla racémica)

- 15 Se añaden HATU (997 mg, 2,62 mmol) y DIPEA (450 µl, 2,62 mmol) a una solución del ácido 1-trifluorometilciclopropan-1-carboxílico (404 mg, 2,62 mmol) en 20 ml de DMF anhidra y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos; se añade carbazato de terc-butilo (315 mg, 2,38 mmol) y la mezcla resultante se agita 3 horas. Se añaden agua y Et₂O y las fases se separan; la capa orgánica se lava con HCl 0,5 M, NaHCO₃ acuoso al 10 %, se seca con un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en 5 ml de 1,4-dioxano, se añade lentamente una solución de dioxano en HCl 4 M (9,7 ml, 38,8 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante una noche. El disolvente se retira a presión reducida para obtener 403 mg del clorhidrato de hidrazida del ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico. El compuesto del título se preparó después de una forma análoga a la del ejemplo 49a mediante el uso de 410 mg (1,80 mmol) del 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico, DIPEA (0,68 ml, 3,97 mmol), HATU (754 mg, 1,98 mmol), clorhidrato de hidrazida del ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico (403 mg, 1,97 mmol), para obtener 637 mg (94 %) de producto.
- 25 HPLC-EM (Método 2): TR = 0,94 min
EM (ESI pos): m/z = 395 (M + NH₄)⁺

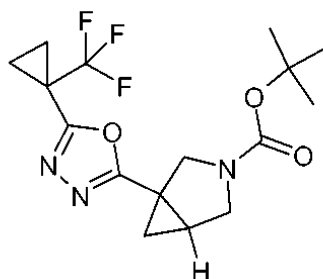
Ejemplo 50a (mezcla racémica)

- 30 Se añade reactivo de Burgess (894 mg, 3,75 mmol) al ejemplo 49a (290 mg, 0,94 mmol) en THF anhidro (5 ml) y la mezcla de reacción se calienta después bajo radiación de microondas (120 °C) durante 25 min. Se añade EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca con un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida de Si (eluyente de un 25-100 % de EtOAc/ciclohexano) para formar el compuesto del título (162 mg, 59 %).
- 35 HPLC-EM (Método 1): TR = 1,08 min
EM (ESI pos): m/z = 292 (M + H)⁺

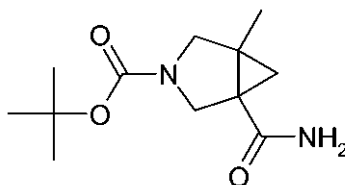
40

Ejemplo 50b (mezcla racémica)

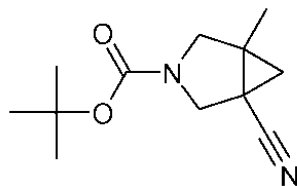
- 5 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 50a, partiendo del ejemplo 49b (100 mg, 0,30 mmol) en lugar del ejemplo 49^a, para obtener 50 mg de producto (53 %)
 HPLC-EM (Método 2): TR = 1,25 min
 EM (ESI pos): m/z = 337 (M + NH₄)⁺

Ejemplo 50c (mezcla racémica)

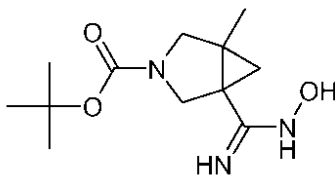
- 10 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 50a, partiendo del ejemplo 49c (637 mg, 1,69 mmol) en lugar del ejemplo 49^a, para obtener 546 mg (94 %) de producto.
 HPLC-EM (Método 2): TR = 1,23 min
 EM (ESI pos): m/z = 360 (M + H)⁺
- 15

Ejemplo 51a (mezcla racémica, syn)

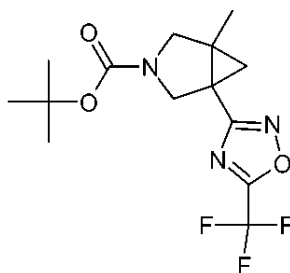
- 20 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 5a, partiendo del ejemplo 41a (185,0 mg, 0,77 mmol) en lugar del 3-terc-butil éster del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico, para obtener 130 mg (71 %) de producto.
 HPLC-EM (Método 8): TR = 11,34 min
 EM (ESI pos): m/z = 184 (M - tBu)⁺
- 25

Ejemplo 52a (mezcla racémica, syn)

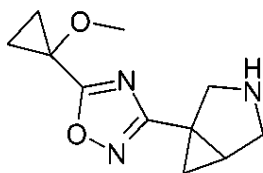
- 30 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 8a, partiendo del ejemplo 51a (128 mg, 0,53 mmol) en lugar del ejemplo 7a, mediante el uso de una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % en lugar de HCl acuoso, para obtener 138 mg (contenido del 80 %, 93 %) de producto, usado sin purificación adicional.
 HPLC-EM (Método 8): TR = 9,71 min
 EM (ESI pos): m/z = 166 (M - tBu)⁺

Ejemplo 53a (mezcla racémica, syn)

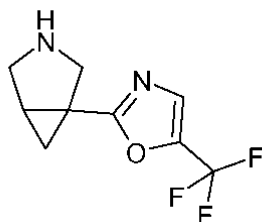
- 5 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 19a, partiendo del ejemplo 52a (138 mg, contenido del 80 %, 0,50 mmol) en lugar del ejemplo 18a, para obtener 127 mg (100 %) de producto.
 HPLC-EM (Método 6): TR = 2,00 min
 EM (ESI pos): m/z = 200 (M - tBu + H)⁺

Ejemplo 54a (mezcla racémica, syn)

- 10 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20a, partiendo del ejemplo 53a (125 mg, 0,49 mmol) en lugar del ejemplo 19a y mediante el uso de un 0-40 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente de purificación, para obtener 100 mg (61 %) de producto.
 15 HPLC-EM (Método 8): TR = 9,76 min
 EM (ESI pos): m/z = 277 (M - tBu)⁺

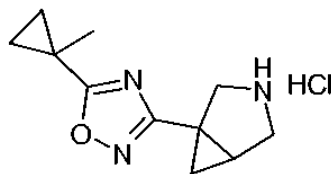
Ejemplo 55a (mezcla racémica)

- 20 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 25a, partiendo del ejemplo 47a (450 mg, contenido del 90 %, 1,26 mmol) en lugar de 13a. Después de una preparación básica se obtiene la amina libre (230 mg, 82 %).
 25 HPLC-EM (Método 1): TR = 0,59 min
 EM (ESI pos): m/z = 222 (M + H)⁺

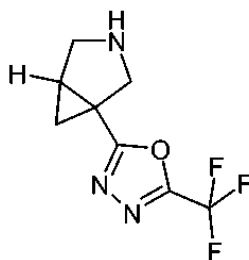
Ejemplo 55b (mezcla racémica)

- 30 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 55a, partiendo del ejemplo 47b (310 mg, 0,97 mmol) en lugar del ejemplo 47a, para obtener 130 mg (61 %) de producto.
 HPLC-EM (Método 2): TR = 0,70 min
 EM (ESI pos): m/z = 219 (M + H)⁺

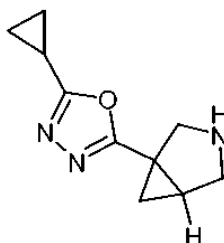
35

Ejemplo 55c (mezcla racémica)

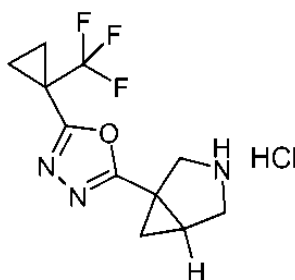
- 5 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 25a, partiendo del ejemplo 47c (340 mg, contenido del 90 %, 1,0 mmol) en lugar del ejemplo 13a, para obtener (190 mg, 80 %).
HPLC-EM (Método 1): TR = 0,73 min
EM (ESI pos): m/z = 206 (M + H)⁺

Ejemplo 55d (mezcla racémica)

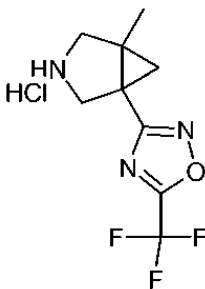
- 10 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 55a, partiendo del ejemplo 50b (330 mg, 1,03 mmol) en lugar del ejemplo 47a, para obtener 200 mg (88 %) de producto.
HPLC-EM (Método 1): TR = 0,61 min
15 EM (ESI pos): m/z = 220 (M + H)⁺

Ejemplo 55e (mezcla racémica)

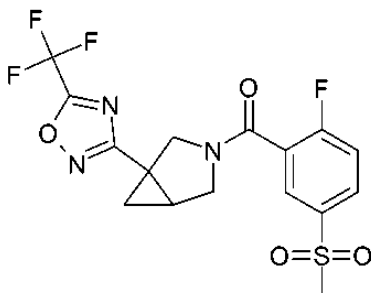
- 20 Se disuelve el ejemplo 50a (162 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añade ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla se agita durante una noche a la temperatura ambiente, el disolvente se evapora y el bruto se purifica en primer lugar sobre un cartucho de SCX, después mediante una cromatografía en fase inversa (eluyente de un 5-40 % de ACN/agua) para formar el compuesto del título (100 mg, 94 %).
HPLC-EM (Método 2): TR = 0,49 min, ancho
25 EM (ESI pos): m/z = 192 (M + H)⁺

Ejemplo 55f (mezcla racémica)

- 30 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 25a, partiendo del ejemplo 50c (546 mg, 1,52 mmol), para obtener 450 mg (100 %) de producto.
HPLC-EM (Método 1): TR = 0,65 min
EM (ESI pos): m/z = 260 (M + H)⁺

Ejemplo 55 g (mezcla racémica, syn)

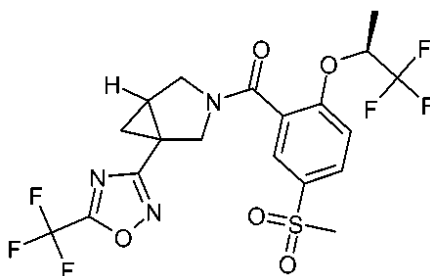
- 5 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 25a, partiendo del ejemplo 54a (100 mg, 0,30 mmol) en lugar del ejemplo 13a, para obtener 90 mg (81 %) de producto.
 HPLC-EM (Método 6): TR = 2,01 min
 EM (ESI pos): m/z = 234 (M + H)⁺

Ejemplo 56a (mezcla racémica)

- 10
 15 Se añaden ácido 2-fluoro-5-metansulfonil-benzoico (563,0 mg, 2,58 mmol), HATU (1064 mg, 2,80 mmol) y DIPEA (1,12 ml, 6,45 mmol) al ejemplo 25k (550,0 mg, 2,15 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se particiona entre DCM y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se lava con salmuera, se concentra a presión reducida, proporcionando un residuo que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 12-100 % de EtOAc/ciclohexano) para formar el compuesto del título (690 mg, 77 %).
 HPLC-EM (Método 6): TR = 10,69 min
 EM (ESI pos): m/z = 420 (M + H)⁺

20

Ejemplos de realizaciones de compuestos activos

Ejemplo 1 (mezcla diastereomérica)

- 25 Se disuelve el Ejemplo 9a (54 mg, 0,12 mmol) en ACN (2 ml) en un recipiente para microondas y se añaden anhídrido trifluoroacético (23 µl, 0,16 mmol) y TEA seca (52 µl, 0,37 mmol). La mezcla se calienta bajo radiación de microondas a 100 °C durante 20 min. Se añade anhídrido trifluoroacético (100 µl, 0,70 mmol) y la mezcla se calienta bajo radiación de microondas a 100 °C durante 30 min. Los disolventes se evaporan y el bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de DCM/MeOH a 98:2) para obtener el compuesto del título (54 mg, 85 %).
 HPLC-EM (Método 5): TR = 9,72 min
 EM (APCI): m/z = 514 (M + H)⁺

30

35

Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

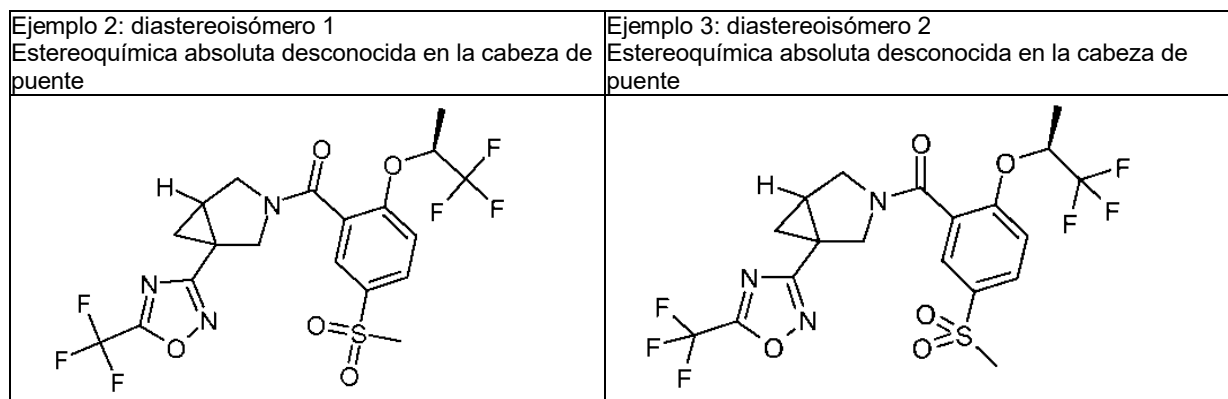
Método de separación:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 μm , de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 12 ml/min, temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: a 230 nm

Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

Sometido a separación: 78 mg del Ejemplo 1;

Obtenido: 27 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 2) y 42 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 3)



Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 6): TR [min]	EM (ESI pos): m/z
Ej. 2	6,146 (Método 9)	11,64	514
Ej. 3	8,218 (Método 9)	11,65	514

Ejemplo 4 (diastereoisómero 1, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente) y ejemplo 5 (diastereoisómero 2, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)

La mezcla de los compuestos del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 1, partiendo del ejemplo 9b (73 mg, 0,17 mmol); obtenido: 54 mg de la mezcla diastereomérica (62 %).

Los compuestos de título se obtienen mediante la separación de dicha mezcla mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

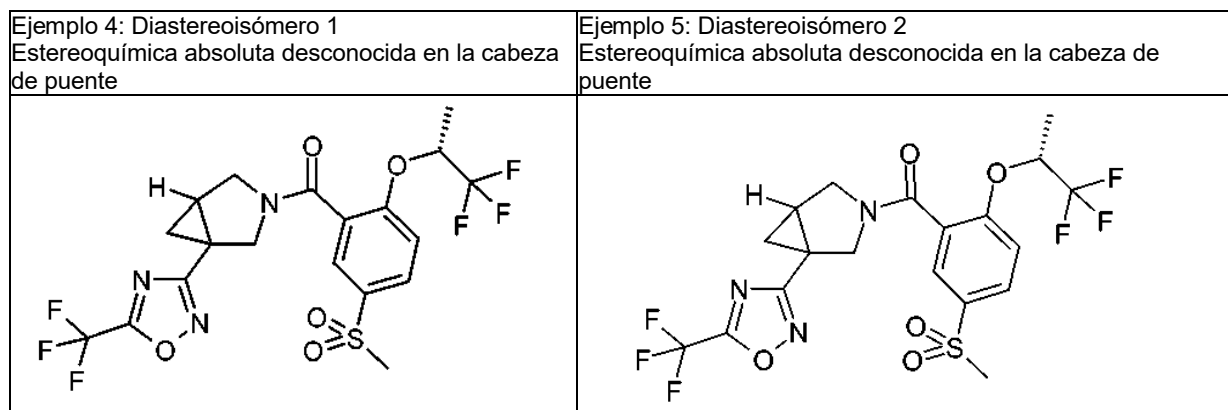
Método de separación:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 μm , de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 12 ml/min, temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: a 230 nm

Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

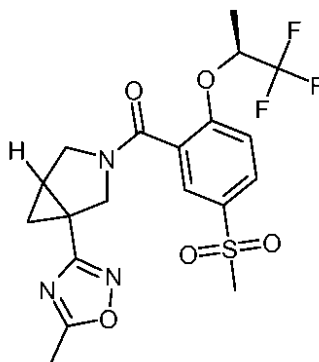
Sometido a separación: 54 mg de la mezcla diastereomérica;

Obtenido: 23 mg del diastereoisómero 1 (ej. 4) y 23 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 5)



Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 6): TR [min]	EM (ESI pos): m/z
Ej. 5	6, 868 (Método 9)	11,62	514
Ej. 6	8,214 (Método 9)	11,63	514

Ejemplo 6 (mezcla diastereomérica)



5 Se disuelve el Ejemplo 9a (54 mg, 0,12 mmol) en ACN (2 ml) en un recipiente para microondas y se añaden anhídrido acético (15 μ l, 0,16 mmol) y TEA seca (52 μ l, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se calienta bajo radiación de microondas a 100 $^{\circ}$ C durante 20 min. Se añade TEA seca (100 μ l, 0,71 mmol) y la mezcla de reacción se calienta bajo radiación de microondas a 150 $^{\circ}$ C durante 30 min. Los disolventes se evaporan y el bruto se purifica mediante
 10 una cromatografía ultrarrápida (eluyente de DCM/MeOH a 98:2) para obtener el compuesto del título (38 mg, 67 %) HPLC-EM (Método 5): TR = 7,97 min
 EM (APCI): m/z = 460 (M + H)⁺

15 Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

20 Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 μ m, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 10 ml/min, temperatura: 25 $^{\circ}$ C; detección UV: a 230 nm

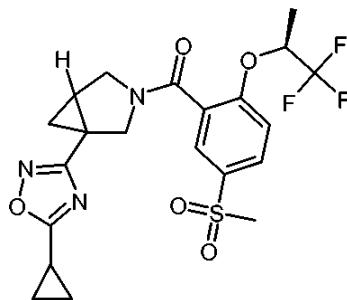
Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

25 Sometido a separación: 200 mg del Ejemplo 6;
 Obtenido: 61 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 7) y 75 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 8)

Ejemplo 7: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 8: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente

Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 6): TR [min]	EM (APCI pos): m/z
Ej. 7	11,561 (Método 12)	7,55	460
Ej. 8	16,154 (Método 12)	7,57	460

Ejemplo 9 (mezcla diastereomérica)



A una solución del ejemplo 9a (0,055 g, 0,12 mmol) en ACN seco (2 ml), se añaden anhídrido diciticlopropílico (0,075 g, contenido del 90 %, 0,44 mmol, preparado según se describe en J. Org. Chem., 67, 5226-5231; 2002) y TEA seca (0,088 ml, 0,62 mmol), y la mezcla se calienta bajo radiación de microondas (100 °C) durante 50 min y después se calienta a 150 °C durante 30 min adicionales. Los disolventes se evaporan, el bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/EtOAc desde un 50:50 hasta un 20:80) para obtener el compuesto del título (0,033 g, 54 %).

HPLC-EM (Método 6): TR = 10,80 min
EM (ESI pos): m/z = 486 (M + H)⁺

Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AS-H, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/EtOH a 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

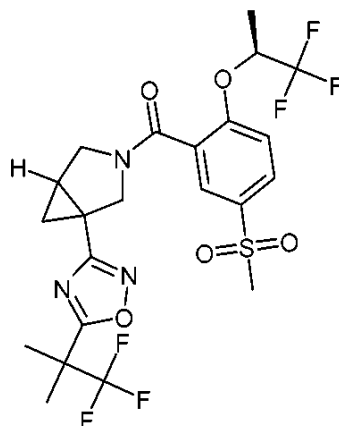
Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

Sometido a separación: 200 mg del Ejemplo 9

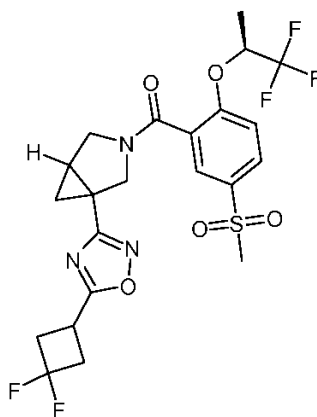
Obtenido: 84 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 10) y 78 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 11)

Ejemplo 10: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 11: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente

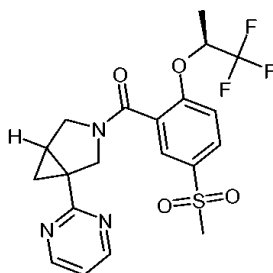
Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 5): TR [min]	EM (APCI pos): m/z
Ej. 10	10,736 (Método 15)	8,29	486
Ej. 11	12,824 (Método 15)	8,29	486

Ejemplo 12 (mezcla diastereomérica)

- 5 Se añade N,N'-diciclohexilcarbodiimida (330 mg, 1,60 mmol) al ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (500 mg, 3,20 mmol) en DCM y la agitación se continúa durante 2 d a la temperatura ambiente. Los volátiles se evaporan a presión reducida y se calientan el residuo resultante, el ejemplo 9a (100 mg, 0,23 mmol) y TEA (160 μ l, 0,15 mmol) en ACN (2 ml) bajo radiación de microondas (100 $^{\circ}$ C) durante dos ciclos de 30 min. Los disolventes se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/EtOAc desde un 100:0 hasta un 20:80) seguido de una HPLC preparativa (fase estacionaria: Xterra C18 5 μ m de 30 x 100 mm. Fase móvil: ACN/H₂O + NH₄COOH 5 mmol). Las fracciones que contienen el compuesto del título se combinan y se liofilizan para formar el compuesto del título (35 mg, 27 %).
- 10 HPLC-EM (Método 5): TR = 9,63 min
EM (APCI): m/z = 556 (M + H)⁺

15 Ejemplo 13 (mezcla diastereomérica)

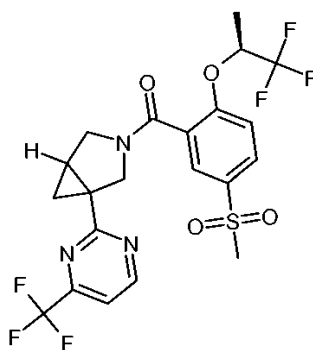
- El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 12, mediante el empleo del ejemplo 9a (100 mg, contenido del 96 %, 0,22 mmol) y ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (142 mg, 1,04 mmol) en lugar del
- 20 ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propiónico. Obtenido: 80 mg (70 %).
HPLC-EM (Método 6): TR = 11,15 min
EM (ESI pos): m/z = 536 (M + H)⁺

Ejemplo 14 (mezcla diastereomérica)

Se calientan el Ejemplo 10a (150 mg, contenido del 83 %, 0,3 mmol) y 1,1,3,3-tetrametoxipropano (1,5 ml) a 175 °C en un horno de microondas durante 1 hora. Se añaden agua y DCM a la mezcla de reacción y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida, proporcionando un residuo que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 70-100 % de EtOAc/éter de petróleo) para formar el compuesto del título (44 mg, 33 %).

5 HPLC-EM (Método 5): TR = 9,35 min
EM (APCI): m/z = 456 (M + H)⁺

Ejemplo 15 (mezcla diastereomérica)



10 Se calienta el Ejemplo 10a (95 mg, 0,23 mmol) en 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (3,0 ml) bajo radiación de microondas a 70 °C durante 5 min y después a 110 °C durante 5 min. Los volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 50-80 % de ciclohexano/EtOAc) para formar el compuesto del título (100 mg, 84 %)

15 HPLC-EM (Método 6): TR = 11,56 min
EM (ESI pos): m/z = 524 (M + H)⁺

20 Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

25 Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AS-H, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 75:25; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

30 Sometido a separación: 100 mg del Ejemplo 15;
Obtenido: 45 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 16) y 48 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 17)

Ejemplo 16: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 17: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente

Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 5): TR [min]	EM (APCI pos): m/z
Ej. 16	9,184 (Método 14)	8,96	524
Ej. 17	10,943 (Método 14)	8,90	524

Ejemplo 18 (diastereoisómero 1, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente) y ejemplo 19 (diastereoisómero 2, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)

5 La mezcla de los compuestos del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 15, partiendo del ejemplo 10b (95 mg, 0,23 mmol); se obtienen 75 mg de la mezcla diastereomérica (59 %). Los compuestos del título se obtienen mediante la separación de dicha mezcla mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

10 Método de separación:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AS-H, 5,0 μ m, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/EtOH a 75:25; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

15 Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

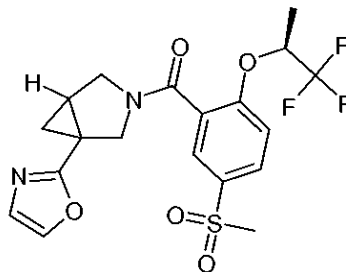
Sometido a separación: 70 mg de la mezcla diastereomérica;
Obtenido: 33 mg del diastereoisómero 1 (ej. 18) y 33 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 19)

Ejemplo 18: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 19: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente

20

Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 5): TR [min]	EM (APCI): m/z
Ej. 18	9,45 (Método 13)	8,96	524
Ej. 19	10,602 (Método 13)	8,94	524

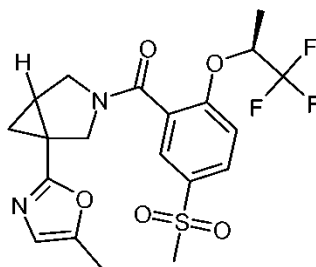
Ejemplo 20 (mezcla diastereomérica)



25 Se añaden el Ejemplo 4a (19 mg, 0,061 mmol), HATU (27 mg, 0,072 mmol) y TEA (39 μ l, 0,266 mmol) al ejemplo 25a (15 mg) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se particiona entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida proporcionando un residuo que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 50-100 % de EtOAc/ciclohexano) para formar el compuesto del título (8 mg).

30

HPLC-EM (Método 5): TR = 7,75 min
EM (APCI): m/z = 445 (M + H)⁺

Ejemplo 21 (mezcla diastereomérica)

5 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25b (87 mg, contenido del 95 %, 0,41 mmol) y mediante el empleo de TBTU (146 mg, 0,45 mmol) en lugar de HATU, y de DIPEA (354 μ l, 2,067 mmol) en lugar de TEA. Obtenido: 140 mg (73 %).

HPLC-EM (Método 5): TR = 7,98 min

EM (APCI): m/z = 459 (M + H)⁺

10 Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

15 Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 μ m, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 75:25; caudal: 10 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

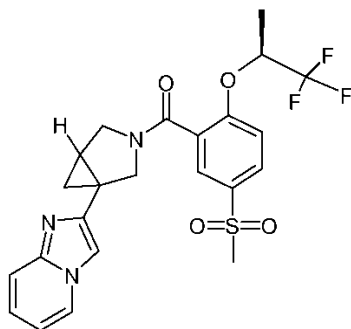
Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

20 Sometido a separación: 110 mg del Ejemplo 21 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 43 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 22) y 47 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 23)

Ejemplo 22: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 23: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente

Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 5): TR [min]	EM (APCI): m/z
Ej. 22	12,002 (Método 11)	7,88	459
Ej. 23	16,017 (Método 11)	7,92	459

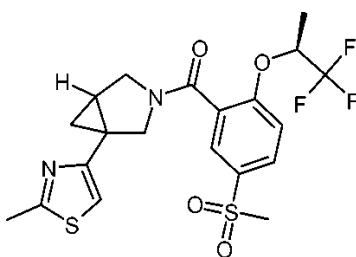
25 Ejemplo 24 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 20, partiendo del ejemplo 25c (180 mg, contenido del 75 %, 0,57 mmol). Obtenido: 180 mg (63 %).

5 HPLC-EM (Método 5): TR = 7,77 min
EM (APCI): m/z = 494 (M + H)⁺

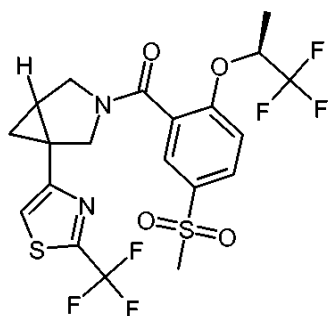
Ejemplo 25 (mezcla diastereomérica)



10 El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 20, partiendo del ejemplo 25d (33 mg, 0,15 mmol). Obtenido: 52 mg (72 %)

HPLC-EM (Método 5): TR = 8,48 min
EM (APCI): m/z = 475 (M + H)⁺

15 Ejemplo 26 (mezcla diastereomérica)



20 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25e (87 mg, 0,32 mmol) y mediante el empleo de TBTU (114 mg, 0,35 mmol) en lugar de HATU, y de DIPEA (275 μl, 1,607 mmol) en lugar de TEA. Obtenido: 102 mg (70 %).

HPLC-EM (Método 6): TR = 12,00 min
EM (ESI): m/z = 529 (M + H)⁺

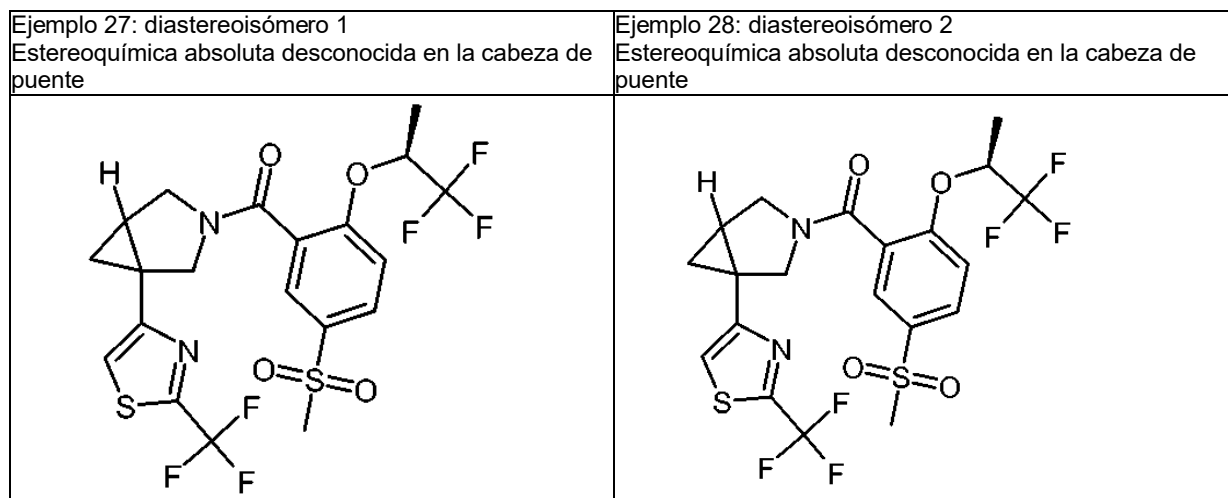
25 Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

30 Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

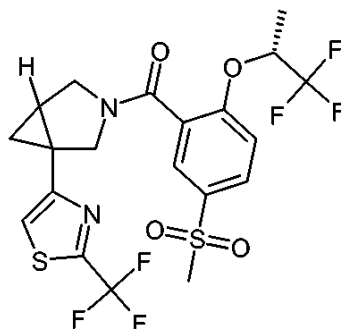
Sometido a separación: 100 mg del Ejemplo 26 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 40 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 27) y 43 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 28)



Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 5): TR [min]	EM (APCI): m/z
Ej. 27	7,217 (Método 10)	9,37	529
Ej. 28	13,157 (Método 10)	9,33	529

5

Ejemplo 29 (mezcla diastereomérica)



10 El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 20, partiendo del ejemplo 25e (87 mg, 0,32 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4b (110 mg, 0,35 mmol) en lugar del ejemplo 4a, de TBTU (114 mg, 0,35 mmol) en lugar de HATU, y de DIPEA (275 μ l, 1,607 mmol) en lugar de TEA. Obtenido: 104 mg (60 %).

HPLC-EM (Método 6): TR = 12,01 min

EM (ESI): m/z = 529 (M + H)⁺

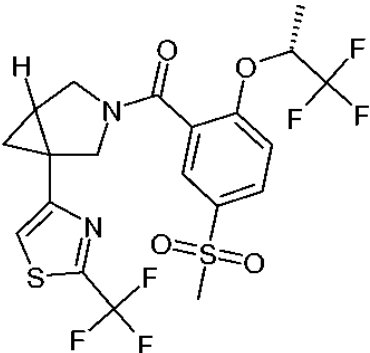
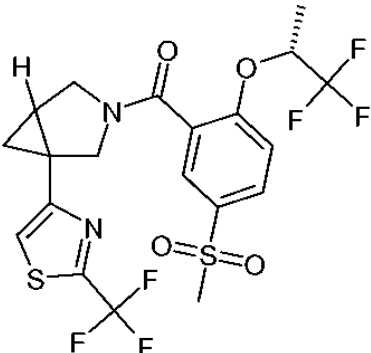
15 Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

20 Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 μ m, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 12 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 210 nm

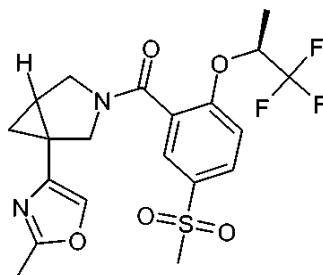
Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

25 Sometido a separación: 100 mg del Ejemplo 29 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 37 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 30) y 52 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 31)

Ejemplo 30: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 31: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente
	

Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 6): TR [min]	EM (ESI): m/z
Ej. 30	9,033 (Método 10)	11,83	529
Ej. 31	16,773 (Método 10)	11,83	529

Ejemplo 32 (mezcla diastereomérica)



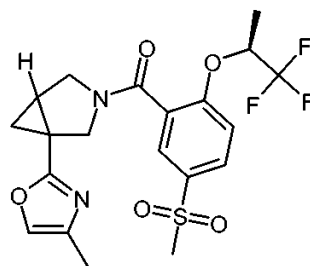
5

El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25f (13 mg, 0,063 mmol) y mediante el empleo de TBTU (22 mg, 0,070 mmol) en lugar de HATU, y de DIPEA (54 μ l, 0,316 mmol) en lugar de TEA. Obtenido: 17 mg (58 %).

10 HPLC-EM (Método 5): TR = 7,70 min

EM (APCI): m/z = 459 (M + H)⁺

Ejemplo 33 (mezcla diastereomérica)

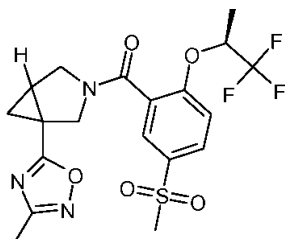


15

El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25 g (34 mg, contenido del 82 %, 0,14 mmol) y mediante el empleo de TBTU (49 mg, 0,15 mmol) como agente de acoplamiento, y de DIPEA (119 μ l, 0,69 mmol) como base. Obtenido: 21 mg (33 %).

20 HPLC-EM (Método 6): TR = 10,06 min

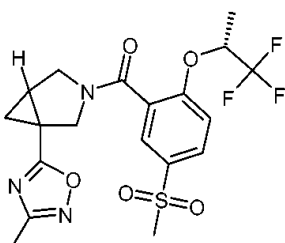
EM (ESI pos): m/z = 459 (M + H)⁺

Ejemplo 34 (mezcla diastereomérica)

- 5 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25h (64 mg, 0,31 mmol) y mediante el empleo de TBTU (111 mg, 0,35 mmol) como agente de acoplamiento, y de DIPEA (270 μ l, 1,574 mmol) como base. Obtenido: 124 mg (85 %).

HPLC-EM (Método 5): TR = 7,65 min

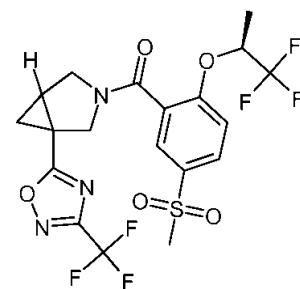
EM (APCI): m/z = 460 (M + H)⁺

10 Ejemplo 35 (mezcla diastereomérica)

- 15 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25h (64 mg, 0,31 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4b (103 mg, 0,33 mmol) en lugar del ejemplo 4a, de TBTU (111 mg, 0,35 mmol) como agente de acoplamiento, y de DIPEA (270 μ l, 1,574 mmol) como base. Obtenido: 90 mg (62 %).

HPLC-EM (Método 5): TR = 7,63 min

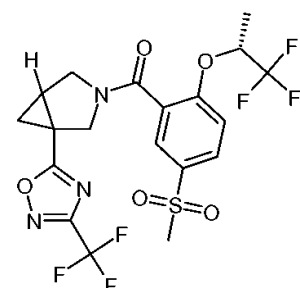
EM (APCI): m/z = 460 (M + H)⁺

Ejemplo 36 (mezcla diastereomérica)

- 20 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25i (80 mg, 0,31 mmol) y mediante el empleo de TBTU (111 mg, 0,35 mmol) como agente de acoplamiento, y de DIPEA (268 μ l, 1,565 mmol) como base. Obtenido: 102 mg (63 %).

25 HPLC-EM (Método 5): TR = 9,14 min

EM (APCI): m/z = 514 (M + H)⁺

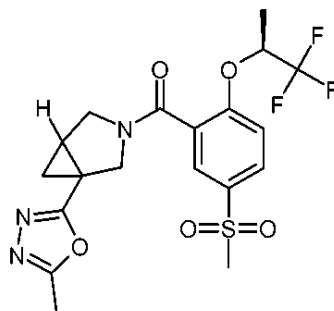
Ejemplo 37 (mezcla diastereomérica)

El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25i (80 mg, 0,313 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4b (98 mg, 0,31 mmol) en lugar del ejemplo 4a, de TBTU (111 mg, 0,35 mmol) como agente de acoplamiento, y de DIPEA (268 μ l, 1,56 mmol) como base. Obtenido: 120 mg (74 %).

HPLC-EM (Método 5): TR = 9,14 min

5 EM (APCI): m/z = 514 (M + H)⁺

Ejemplo 38 (mezcla diastereomérica)

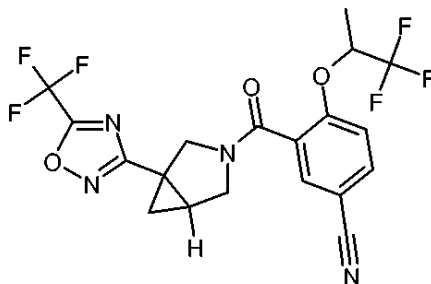


10 El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 20, partiendo del ejemplo 25j (58 mg, 0,29 mmol). Obtenido: 11 mg (8 %).

HPLC-EM (Método 5): TR = 7,14 min

EM (APCI): m/z = 460 (M + H)⁺

15 Ejemplo 39 (mezcla diastereomérica)

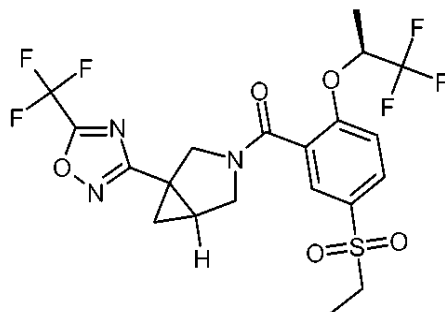


El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25k (50 mg, 0,19 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4d (61 mg, 0,23 mmol) en lugar del ejemplo 4a, y de DIPEA (234 μ l, 1,37 mmol) como base. Obtenido: 71 mg (78 %).

20 HPLC-EM (Método 5): TR = 9,76 min

EM (APCI): m/z = 461 (M + H)⁺

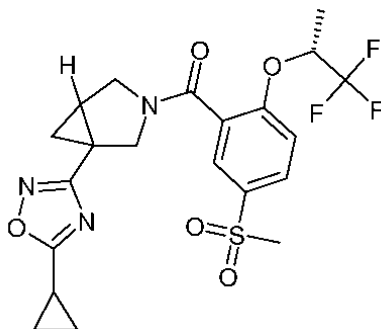
Ejemplo 40 (mezcla diastereomérica)



25 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25k (50 mg, 0,19 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4e (77 mg, 0,235 mmol) en lugar del ejemplo 4a, y de DIPEA (268 μ l, 1,565 mmol) como base. Obtenido: 75 mg (73 %)

30 HPLC-EM (Método 6): TR = 11,77 min

EM (ESI pos): m/z = 528 (M + H)⁺

Ejemplo 41 (mezcla diastereomérica)

5 El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 20, partiendo del ejemplo 251 (135 mg, 0,59 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4b (185 mg, 0,59 mmol) en lugar del ejemplo 4a. Obtenido: 190 mg (66 %).
 HPLC-EM (Método 5): TR = 8,31 min
 EM (APCI): m/z = 486 (M + H)⁺

10 Ejemplo 42 (diastereoisómero 1, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente) y ejemplo 43 (diastereoisómero 2, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)

15 La mezcla de los compuestos del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 20, partiendo del ejemplo 25m (100 mg) y mediante el empleo del ejemplo 4b (207 mg, contenido del 75 %, 0,498 mmol) en lugar del ejemplo 4a; obtenido 145 mg. Los diastereoisómeros individuales se obtienen mediante la separación de dicha mezcla mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

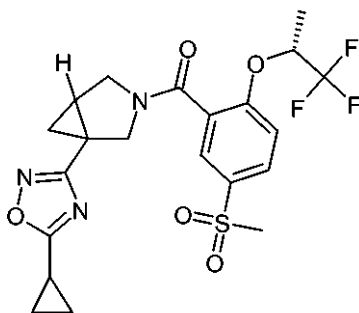
20 Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 80:20; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

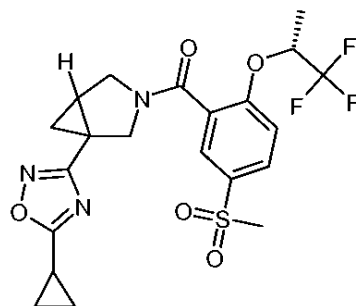
25 Sometido a separación: 145 mg de la mezcla;
 Obtenido: 55 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 42) y 60 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 43)

Ejemplo 42: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 43: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente

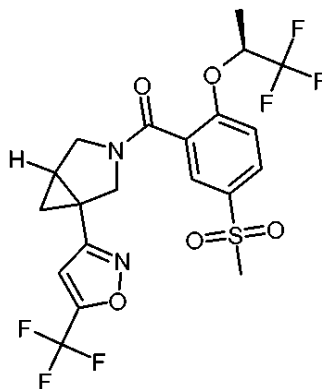
Ejemplo	HPLC quiral: TR [min]	HPLC-EM (Método 5): TR [min]	EM (APCI): m/z
Ej. 42	26,709 (Método 13)	7,57	460
Ej. 43	30,798 (Método 13)	7,51	460

Ejemplo 44 (estereoisómero individual, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)

- 5 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25n (35 mg, contenido del 94 %, 0,14 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4b (48 mg, 0,15 mmol) en lugar del ejemplo 4a, y de HATU (76 mg, 0,20 mmol) como agente de acoplamiento. Obtenido: 26 mg (37 %).
HPLC-EM (Método 6): TR = 10,74 min
EM (ESI pos): m/z = 486 (M + H)⁺
- 10 HPLC (fase estacionaria quiral, Método 10): TR = 13,704 min

Ejemplo 45 (estereoisómero individual, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)

- 15 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25o (35 mg, contenido del 88 %, 0,13 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4b (42 mg, 0,13 mmol) en lugar del ejemplo 4a, y de HATU (67 mg, 0,17 mmol) como agente de acoplamiento.
Obtenido: 15 mg (22 %):
- 20 HPLC-EM (Método 6): TR = 10,71 min
EM (ESI pos): m/z = 486 (M + H)⁺
HPLC (quiral fase estacionaria, Método 10): TR = 13,665 min

Ejemplo 46 (mezcla diastereomérica)

- 25 El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 20, partiendo del ejemplo 25p (83 mg, contenido del 90 %, 0,29 mmol). Obtenido: 102 mg (68 %).
HPLC-EM (Método 5): TR = 9,22 min

EM (APCI): $m/z = 513 (M + H)^+$

Los diastereoisómeros individuales se obtuvieron mediante una separación mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

5

Método de separación:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 μm , de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

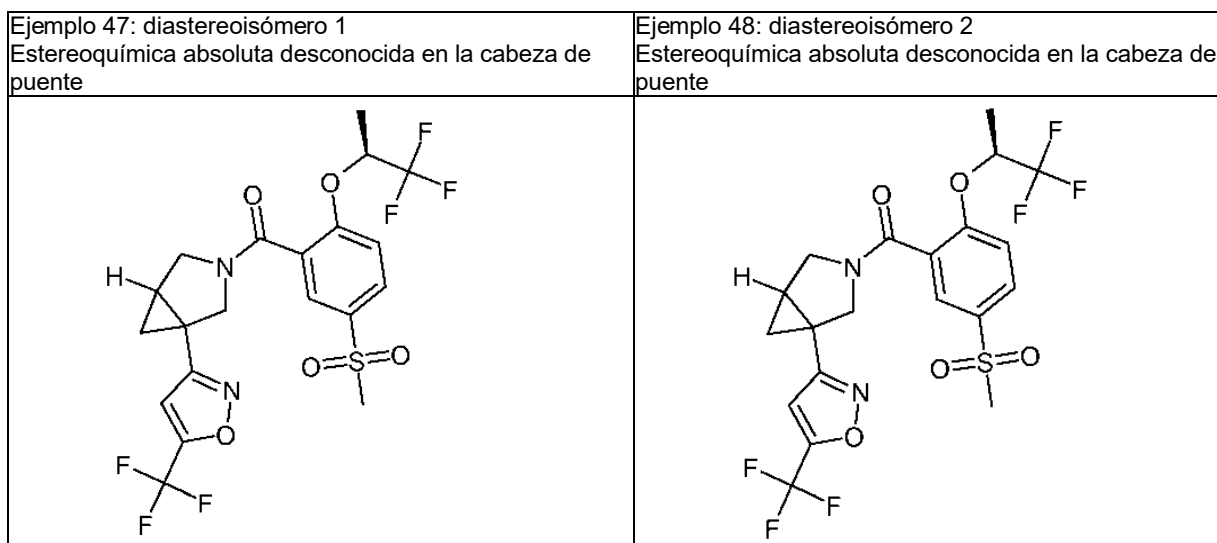
10

Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

Sometido a separación: 72 mg del Ejemplo 46;

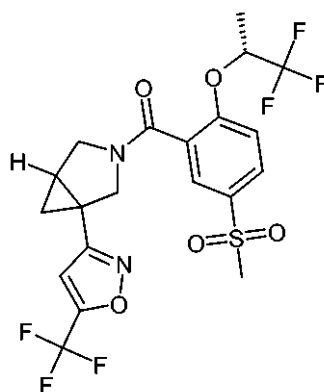
Obtenido: 25 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 47) y 30 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 48)

15



Ejemplo	HPLC quiral: TR [min]	HPLC-EM (Método 6): TR [min]	EM (ESI): m/z
Ej. 47	6,301 (Método 12)	11,76	513
Ej. 48	9,619 (Método 12)	11,76	513

Ejemplo 49 (mezcla diastereomérica)



20

El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 20, partiendo del ejemplo 25p (83 mg, contenido del 90 %, 0,29 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4b (91 mg, 0,29 mmol) en lugar del ejemplo 4a. Obtenido: 130 mg (87 %).

HPLC-EM (Método 6): TR = 11,76 min

25

EM (ESI pos): $m/z = 513 (M + H)^+$

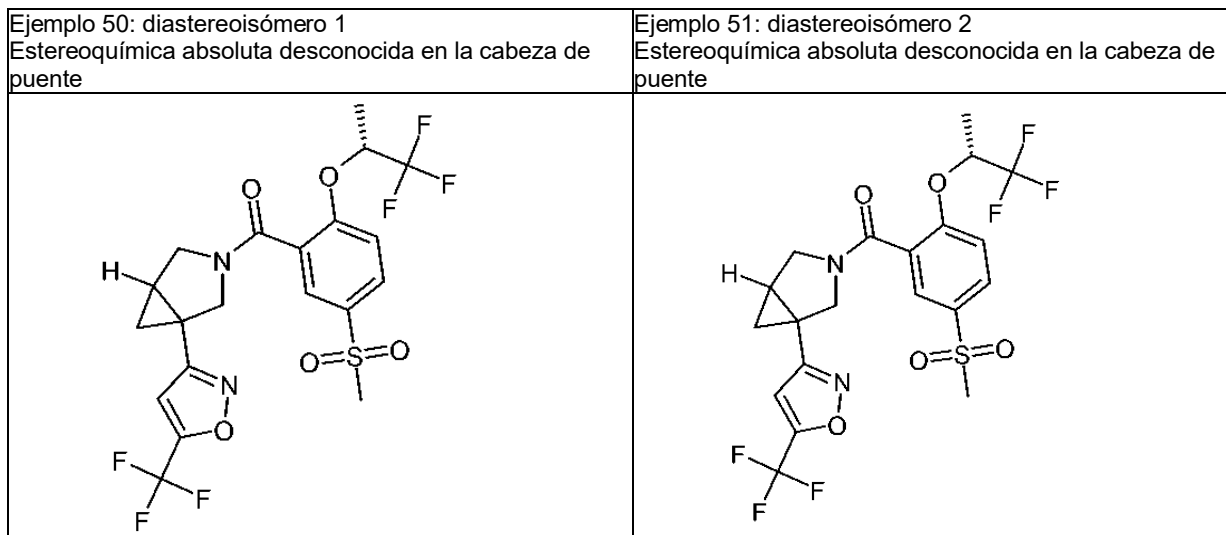
Método de separación:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 μm , de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: a 230 nm

Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

5

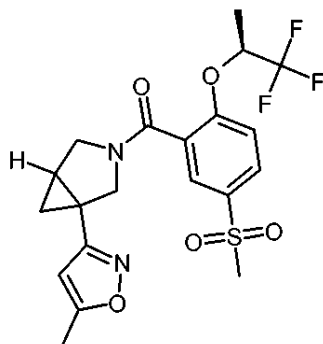
Sometido a separación: 100 mg del Ejemplo 49;
Obtenido: 40 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 50) y 35 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 51)



Ejemplo	HPLC quiral: TR [min]	HPLC-EM (Método 6): TR [min]	EM (ESI): m/z
Ej. 50	8,004 (Método 12)	11,77	513
Ej. 51	9,898 (Método 12)	11,77	513

10

Ejemplo 52 (mezcla diastereomérica)



15

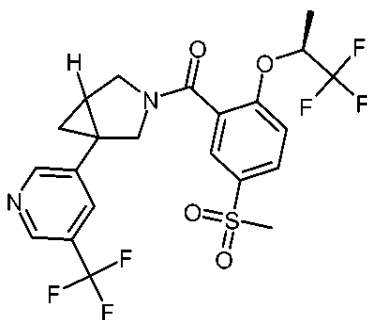
El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25q (50 mg, contenido del 90 %, 0,22 mmol) y mediante el empleo de HATU (111 mg, 0,29 mmol) como agente de acoplamiento. Obtenido: 82 mg (79 %).

HPLC-EM (Método 6): TR = 10,28 min

EM (ESI pos): m/z = 459 (M + H)⁺

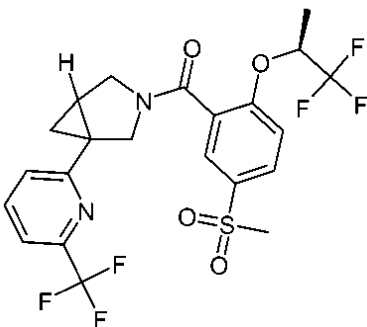
20

Ejemplo 53 (mezcla diastereomérica)



5 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 32a (150 mg, 0,48 mmol) y mediante el empleo de TBTU (164 mg, 0,51 mmol) como agente de acoplamiento, y de DIPEA (419 μ l, 2,402 mmol) como base. Obtenido: 161 mg (64 %).
 HPLC-EM (Método 5): TR = 8,92 min
 EM (APCI): m/z = 523 (M + H)⁺

Ejemplo 54 (mezcla diastereomérica)



10
 15 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 32b (97 mg, 0,31 mmol) y mediante el empleo de TBTU (106 mg, 0,33 mmol) como agente de acoplamiento, y de DIPEA (271 μ l, 1,553 mmol) como base. Obtenido: 108 mg (66 %).
 HPLC-EM (Método 7): TR = 7,96 min
 EM (ESI pos): m/z = 523 (M + H)⁺

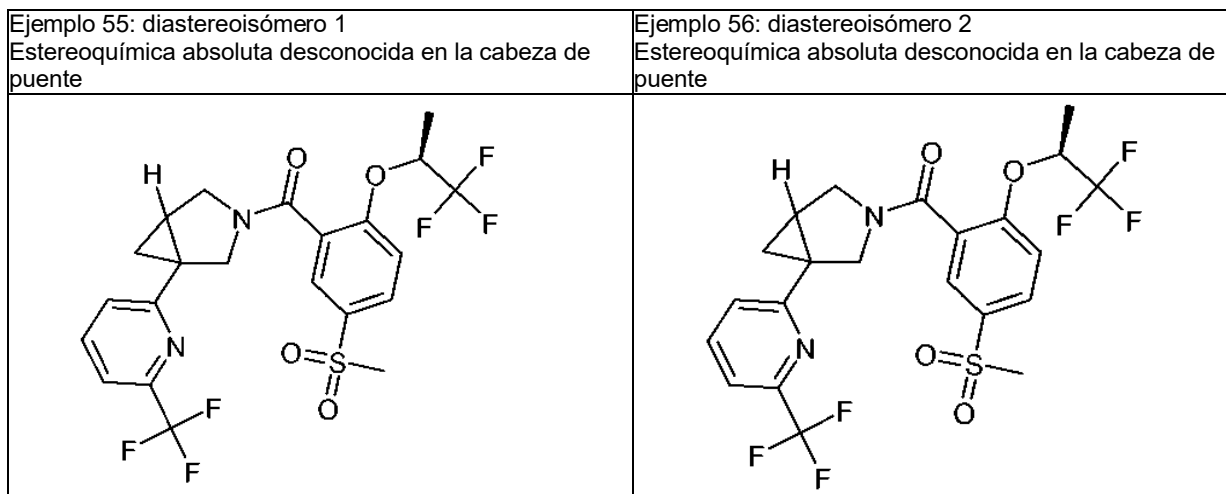
20 Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

25 Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 μ m, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 12 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 228 nm

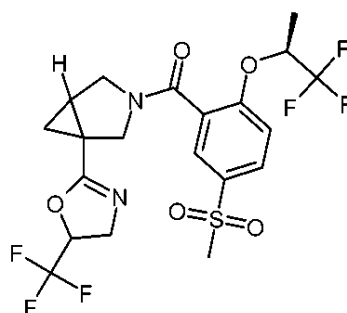
Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

30 Sometido a separación: 78 mg del Ejemplo 54;
 Obtenido: 31 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 55) y 33 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 56)



Ejemplo	HPLC quiral: TR [min]	HPLC-EM (Método 6): TR [min]	EM (ESI): m/z
Ej. 55	8,87(Método 9)	11,95	523
Ej. 56	13,428 (Método 9)	11,95	523

Ejemplo 57 (mezcla diastereomérica)



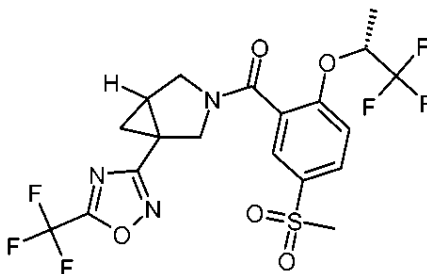
5

Se añaden fluoruro de nonafluorobutansulfonilo (136 mg, 0,45 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (135 μ l, 0,90 mmol) al ejemplo 35a (160 mg, 0,300 mmol) en DCM (1 ml). La agitación se continúa durante 1 h a la TA. Los volátiles se evaporan a presión reducida para dar un residuo, que se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 60-90 % de EtOAc/ciclohexano) para formar el compuesto del título (90 mg, 58 %).

10

HPLC-EM (Método 5): TR = 8,29 min
EM (APCI): m/z = 515 (M + H)⁺

Ejemplo 58 (mezcla diastereomérica)



15

Los compuestos del título se preparan según se describe, por ejemplo, en 1, partiendo del ejemplo 9b (73 mg, 0,17 mmol); obtenido: 54 mg (63 %).

20

HPLC-EM (Método 2): TR = 1,19 min
EM (ESI pos): m/z = 514 (M + H)⁺

Ejemplo 59 (diastereoisómero 1, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente) y Ejemplo 60 (diastereoisómero 2, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)

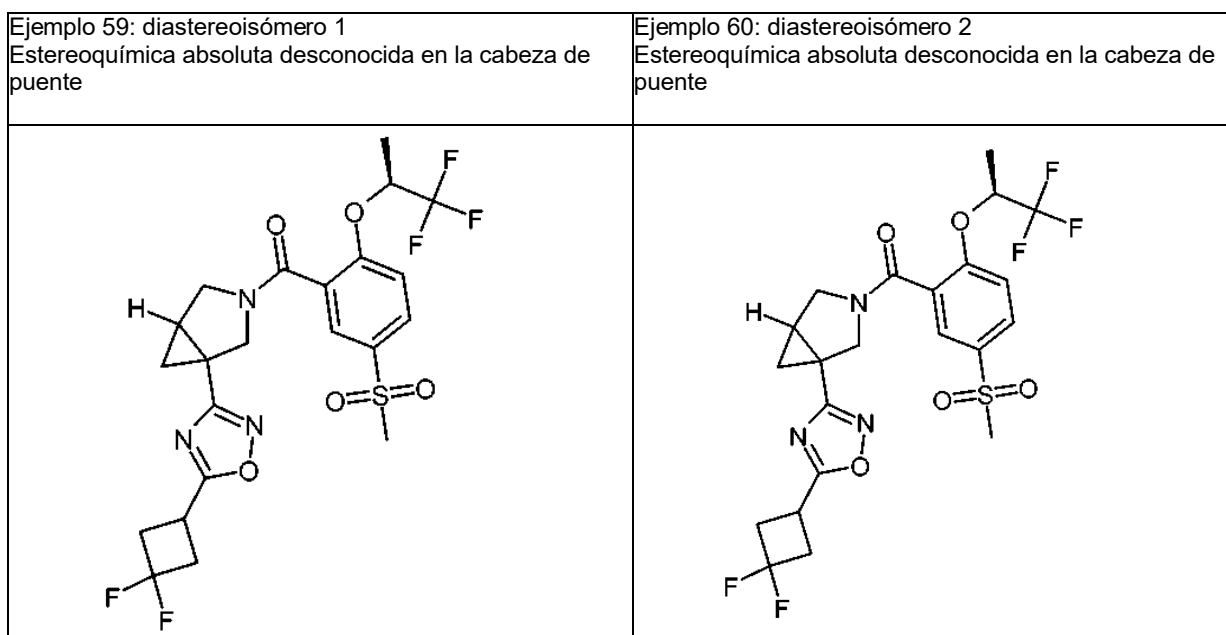
Los diastereoisómeros del ejemplo 13 se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

5 Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AS-H, 5,0 μm , de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 75:15; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: a 230 nm

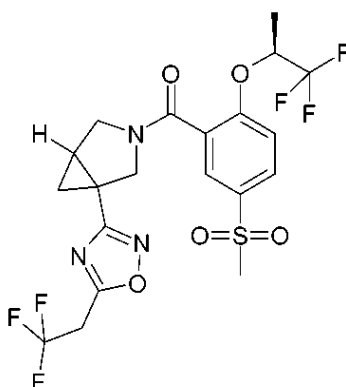
Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

10 Sometido a separación: 60 mg del Ejemplo 13
Obtenido: 21 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 59) y 23 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 60)

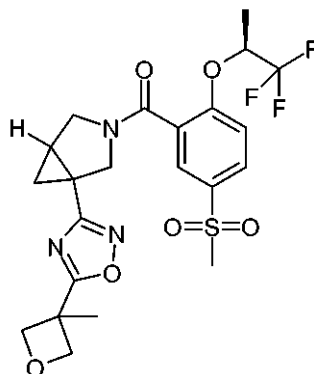


Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7): TR [min]	EM (ESI pos): m/z
Ej. 59	14,180 (Método 17)	7,12	536
Ej. 60	18,345 (Método 17)	7,11	536

15 Ejemplo 61 (mezcla diastereomérica)



20 El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 12, mediante el empleo del ejemplo 9a (150 mg, contenido del 98 %, 0,34 mmol) y de anhídrido 3,3,3-trifluoropropiónico (198 mg, contenido del 81 %, 0,68 mmol) procedente de un lote de anhídrido en bruto de 830 mg sintetizado a partir del ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (500 μl , 5,66 mmol) en lugar del ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico. Obtenido: 38 mg (21 %).
HPLC-EM (Método 7): TR = 6,81 min
EM (ESI pos): m/z = 528 (M + H)⁺

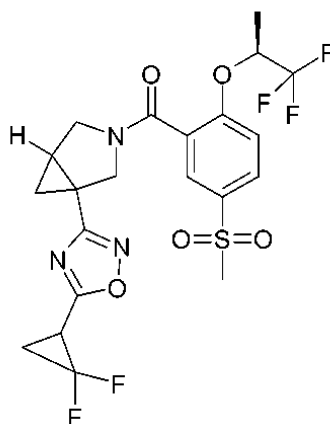
Ejemplo 62 (mezcla diastereomérica)

5 El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 12, mediante el empleo del ejemplo 9a (122 mg, contenido del 98 %, 0,28 mmol) y el anhídrido del ácido 3-metiloxetan-3-carboxílico (300 mg de un lote de anhídrido en bruto de 450 mg) sintetizado a partir del ácido 3-metiloxetan-3-carboxílico (300 mg, 2,58 mmol) en lugar del ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico. Obtenido: 91 mg (64 %).

HPLC-EM (Método 7): TR = 5,82 min

EM (ESI pos): m/z = 516 (M + H)⁺

10

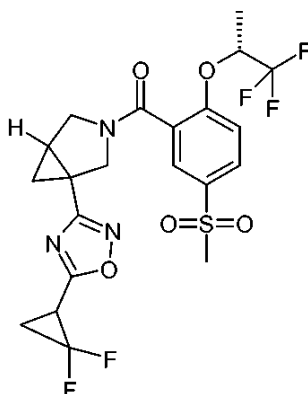
Ejemplo 63 (mezcla diastereomérica)

15 El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 12, mediante el empleo del ejemplo 9a (180 mg, contenido del 96 %, 0,40 mmol) y anhídrido del ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico (46 % de un lote obtenido a partir de 544 mg, 4,46 mmol, del ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico) en lugar del ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico. Obtenido: 76 mg (37 %).

HPLC-EM (Método 7): TR = 6,64 min

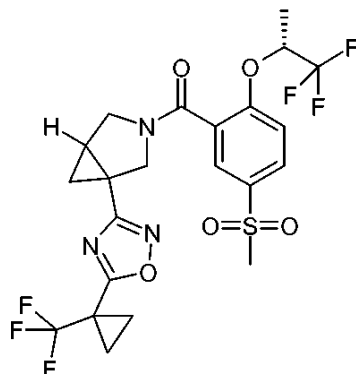
EM (ESI pos): m/z = 522 (M + H)⁺

20

Ejemplo 64 (mezcla diastereomérica)

El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 12, mediante el empleo del ejemplo 9b (260

Ejemplo 68 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 12, mediante el empleo del ejemplo 9b (173 mg, contenido del 93 %, 0,37 mmol) y anhídrido ácido del 1-(trifluorometil)ciclopropan-1-carboxílico (89 % de un lote obtenido a partir de 500 mg, 3,24 mmol, del ácido 1-(trifluorometil)ciclopropan-1-carboxílico) en lugar del ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico. Obtenido: 85 mg (42 %).

HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,71 min

EM (APCI pos): m/z = 554 (M + H)⁺

Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

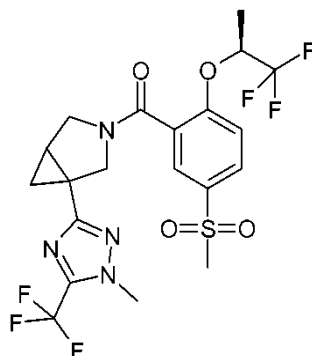
Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

Sometido a separación: 64 mg del Ejemplo 68;

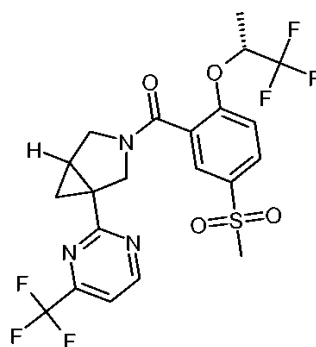
Obtenido: 27 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 69) y 22 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 70)

Ejemplo 69: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 70: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente
<p>1</p>	

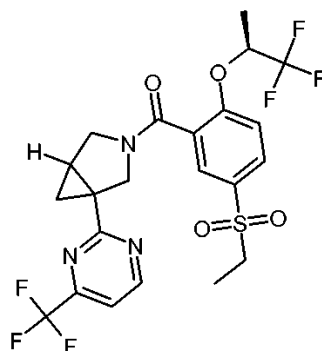
Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7a): TR [min]	EM (ESI pos): m/z
Ej. 69	9,785 (Método 9)	6, 73	554
Ej. 70	11,430 (Método 9)	2 6,71	3 554

Ejemplo 71 (mezcla diastereomérica)

- 5 Se disuelve el Ejemplo 46a (110 mg, contenido del 85 %, 0,21 mmol), en ACN (2 ml) en un recipiente para microondas y se añaden anhídrido trifluoroacético (59 μ l, 0,42 mmol) y TEA seca (87 μ l, 0,62 mmol). La mezcla se calienta bajo radiación de microondas a 100 °C durante 20 min. Se evaporan los disolventes y el bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 60-90 % de EtOAc/ciclohexano), después mediante una HPLC preparativa (fase estacionaria: Xbridge C18 5 μ m, de 19 x 100 mm. Fase móvil: ACN/H₂O + NH₄COOH 5 mmol), para obtener el compuesto del título (11 mg, 10 %).
- 10 HPLC-EM (Método 5): TR = 9,72 min
EM (APCI): m/z = 514 (M + H)⁺

Ejemplo 72 (mezcla diastereomérica)

- 15 Se calienta el Ejemplo 10b (95 mg, 0,23 mmol) en 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (6,0 ml) bajo radiación de microondas a 120 °C durante 60 min. Los volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 50-80 % de ciclohexano/EtOAc) para formar el compuesto del título (70 mg, 59 %).
- 20 HPLC-EM (Método 6): TR = 11,56 min
EM (ESI pos): m/z = 524 (M + H)⁺

Ejemplo 73 (mezcla diastereomérica)

- 25 El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 15, mediante el empleo del ejemplo 45a (240 mg, 0,55 mmol) en lugar del ejemplo 10a. Obtenido: 160 mg (54 %).
- HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,79 min

EM (APCI pos): $m/z = 538 (M + H)^+$

Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

5

Método de separación:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 μm , de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 12 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

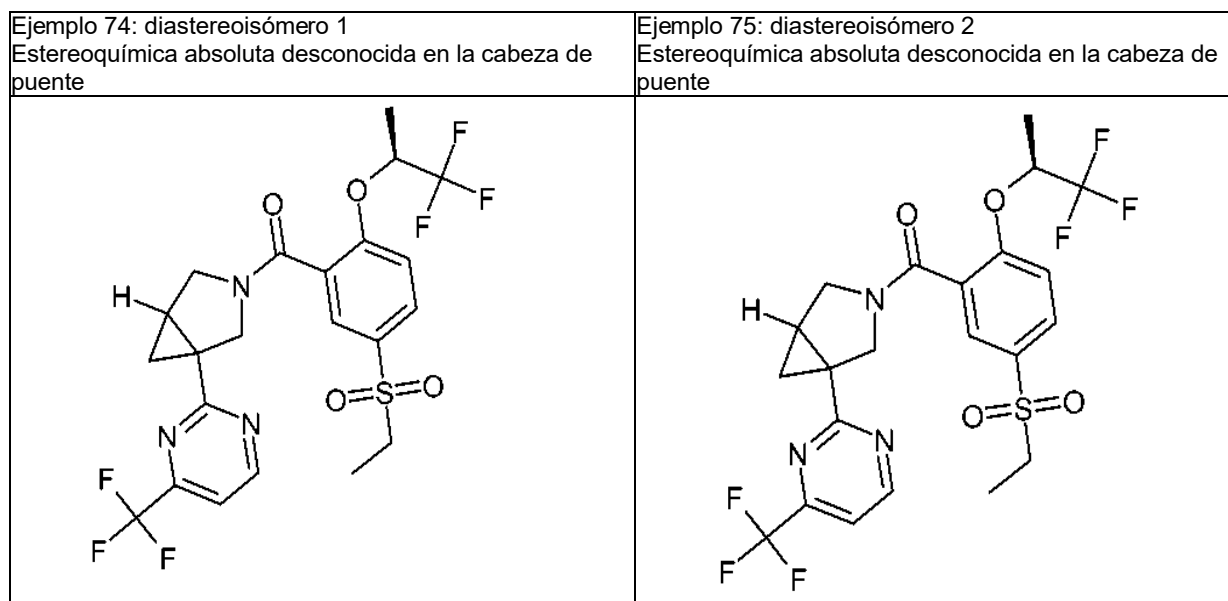
10

Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

Sometido a separación: 137 mg del Ejemplo 73;

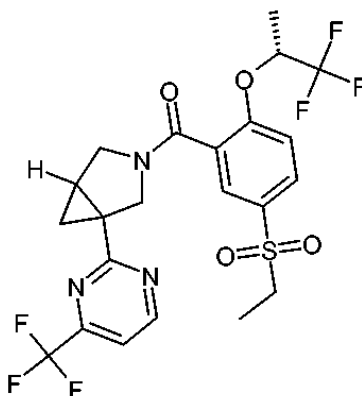
Obtenido: 53 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 74) y 59 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 75)

15



Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7): TR [min]	EM (ESIpos): m/z
Ej. 74	9,737 (Método 9)	7,62	538
Ej. 75	12,472 (Método 9)	7,58	538

Ejemplo 76 (mezcla diastereomérica)



20

El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 15, mediante el empleo del ejemplo 45b (125 mg, contenido del 76 %, 0,22 mmol) en lugar del ejemplo 10a. Obtenido: 53 mg (45 %).

HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,79 min

EM (APCI pos): $m/z = 538 (M + H)^+$

25

Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase

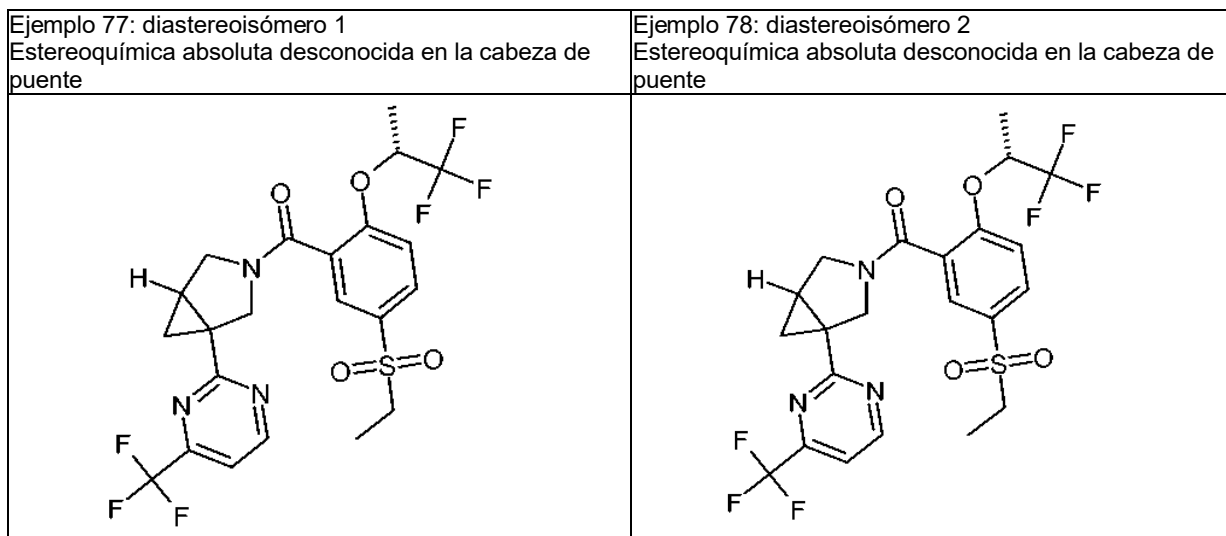
estacionaria quiral.

Método de separación:

- 5 Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AS-H, 5,0 μm , de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 80:20; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: a 230 nm

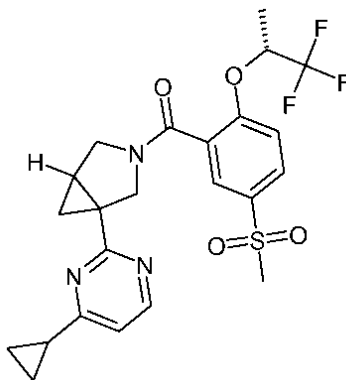
Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

- 10 Sometido a separación: 45 mg del Ejemplo 76;
Obtenido: 21 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 77) y 20 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 78)

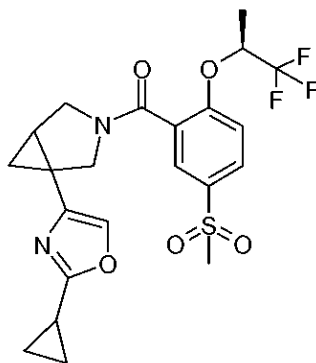


Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7): TR [min]	EM (ESI pos): m/z
Ej. 77	9,835 (Método 18)	7,59	538
Ej. 78	14,885 (Método 18)	7,60	538

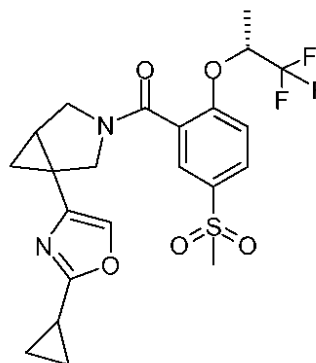
- 15 Ejemplo 79 (mezcla diastereomérica)



- 20 Se calientan el Ejemplo 10b (450 mg, contenido del 93 %, 1,00 mmol) y 3-ciclopropil-3-oxoprop-1-en-1-olato de sodio (700 mg, 5,22 mmol) en EtOH (9,0 ml) bajo radiación de microondas a 120 $^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. Los volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se particiona entre acetato de etilo y NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca y se evapora a presión reducida para formar un residuo que se purifica mediante una HPLC preparativa (fase estacionaria: Xbridge C18 5 μm , de 19 x 100 mm. Fase móvil: ACN/ H_2O + NH_4COOH 5 mmol). Las fracciones que contienen el compuesto del título se combinan y se liofilizan para formar un residuo que se purifica adicionalmente mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente de un 70 % de ciclohexano/ EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 4 %)
- 25 HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,54 min
EM (APCI pos): m/z = 496 (M + H)⁺

Ejemplo 80 (mezcla diastereomérica)

- 5 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25r (30 mg, 0,13 mmol). Obtenido: 45 mg (71 %).
HPLC-EM (Método 7): TR = 6,50 min
EM (ESI pos): m/z = 485 (M + H)⁺

Ejemplo 81 (mezcla diastereomérica)

- 10
15 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25r (42 mg, 0,18 mmol) y del ejemplo 4b (64 mg, contenido del 90 %, 0,18 mmol). Obtenido: 53 mg (59 %).
HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,23 min
EM (APCI): m/z = 485 (M + H)⁺

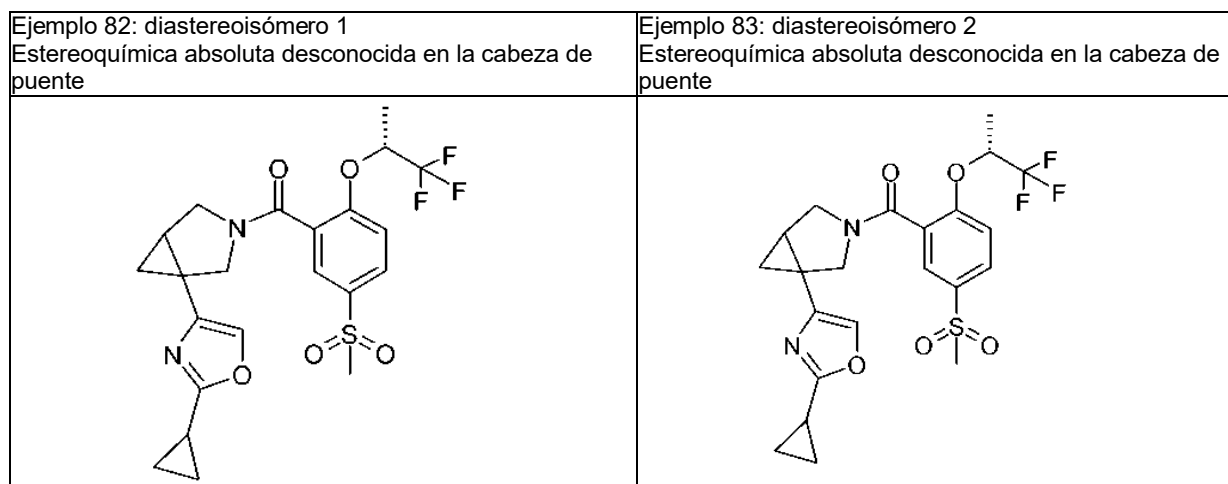
Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

- 20 Método de separación:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AS-H, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 90:10; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

- 25 Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

Sometido a separación: 51 mg del Ejemplo 81;
Obtenido: 9 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 82) y 11 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 83)



Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7a): TR [min]	EM (APCIpos): m/z
Ej. 82	24,984 (Método 19)	6,06	485
Ej. 83	28,913 (Método 19)	6,10	485

5 Ejemplo 84 (diastereoisómero 1, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente) y Ejemplo 85 (diastereoisómero 2, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)

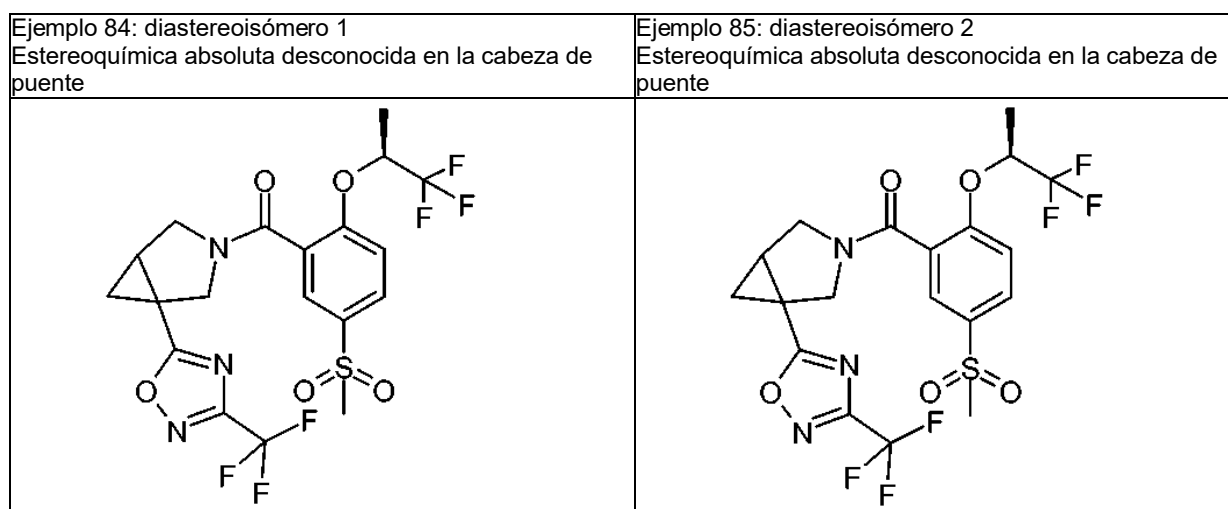
Los diastereoisómeros del ejemplo 36 se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

10 Método de separación:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 µm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

15 Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

Sometido a separación: 68 mg del Ejemplo 36;
Obtenido: 24 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 84) y 29 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 85)



20

Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7): TR [min]	EM (ESI pos): m/z
Ej. 84	6,669 (Método 9)	7,27	514
Ej. 85	8,505 (Método 9)	7,27	514

Ejemplo 86 (diastereoisómero 1, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente) y Ejemplo 87 (diastereoisómero 2, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)

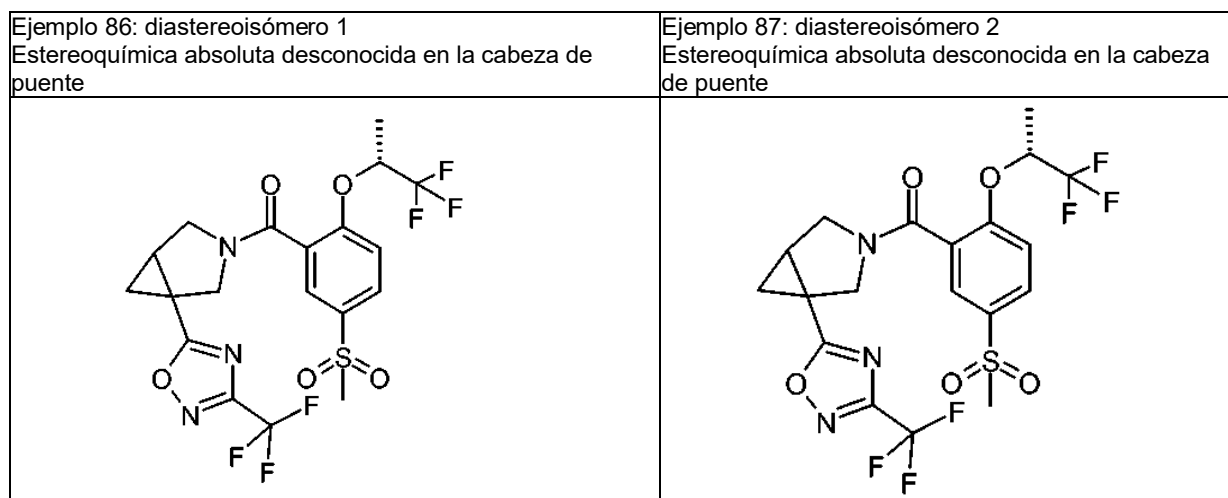
5 Los diastereoisómeros del ejemplo 37 se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

10 Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 μm , de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: a 230 nm

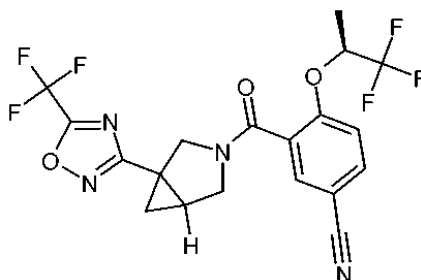
Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

15 Sometido a separación: 84 mg del Ejemplo 37;
Obtenido: 36 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 86) y 31 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 87)



Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7): TR [min]	EM (ESI pos): m/z
Ej. 86	7,362 (Método 9)	7,27	514
Ej. 87	9,002 (Método 9)	7,27	514

20 Ejemplo 88 (mezcla diastereomérica)



25 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25k (80 mg, 0,31 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4j, 97 mg, 0,38 mmol) en lugar del ejemplo 4a, de DIPEA (429 μl , 2,50 mmol) como base y de TBTU (151 mg, 0,47 mmol) como agente de acoplamiento. Obtenido: 32 mg (22 %).

HPLC-EM (Método 6): TR = 12,11 min

EM (ESI pos): m/z = 461 (M + H)⁺

30 Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 μm , de 250 mm x 20 mm; método:

eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 12 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

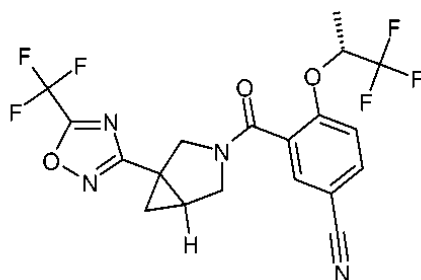
Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

- 5 Sometido a separación: 160 mg del Ejemplo 88;
Obtenido: 55 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 89) y 62 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 90)

Ejemplo 89: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 90: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente

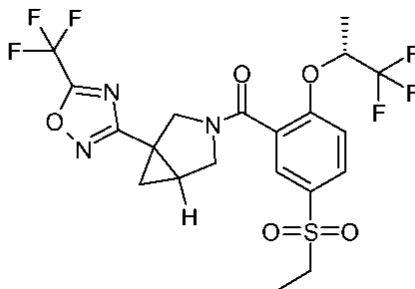
Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7): TR [min]	EM (ESI pos): m/z
Ej. 89	7,300 (Método 20)	8,17	461
Ej. 90	8,356 (Método 20)	8,18	461

- 10 Ejemplo 91 (mezcla diastereomérica)



- 15 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25k (80 mg, 0,31 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4k (97 mg, 0,38 mmol) en lugar del ejemplo 4a, de DIPEA (429 µl, 2,50 mmol) como base y de TBTU (151 mg, 0,47 mmol) como agente de acoplamiento. Obtenido: 56 mg (39 %).
HPLC-EM (Método 6): TR = 12,12 min
EM (ESI pos): m/z = 461 (M + H)⁺

Ejemplo 92 (mezcla diastereomérica)



- 20 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25k (90 mg, 0,35 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 41 (138 mg, 0,42 mmol) en lugar del ejemplo 4a, de DIPEA (482 µl, 2,82 mmol) como base y de TBTU (170 mg, 0,53 mmol) como agente de acoplamiento. Obtenido: 59 mg (32 %).
25 HPLC-EM (Método 6): TR = 11,81 min

EM (ESI pos): m/z = 528 (M + H)⁺

Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

5

Método de separación:

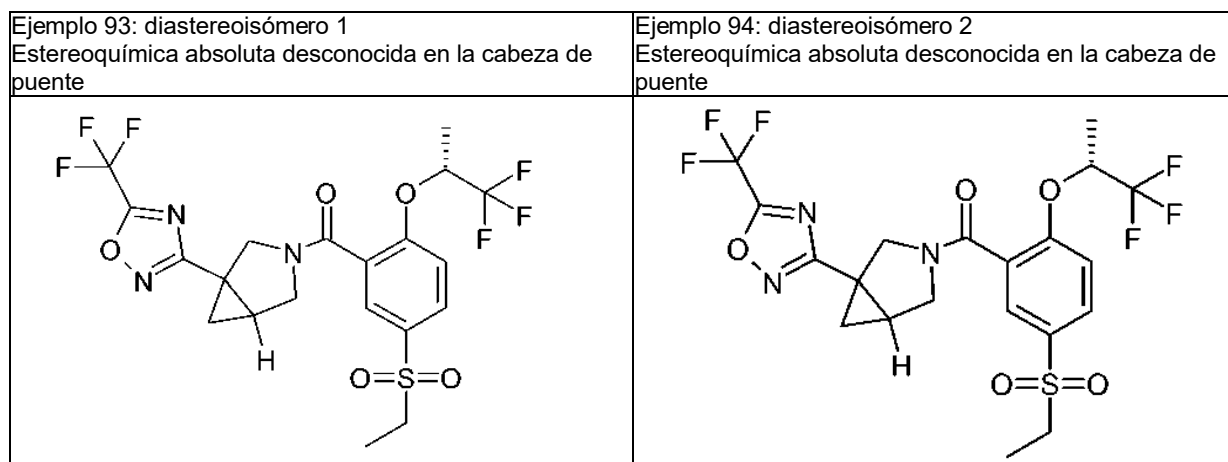
Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 12 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

10

Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

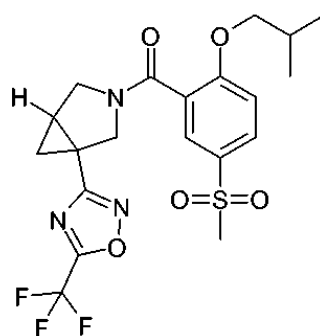
Sometido a separación: 54 mg del Ejemplo 92;
Obtenido: 25 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 93) y 35 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 94)

15



Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM(Método 7): TR [min]	EM (ESI pos): m/z
Ej. 93	7,024 (Método 9)	7,75	528
Ej. 94	8,841 (Método 9)	7,75	528

Ejemplo 95 (mezcla racémica)

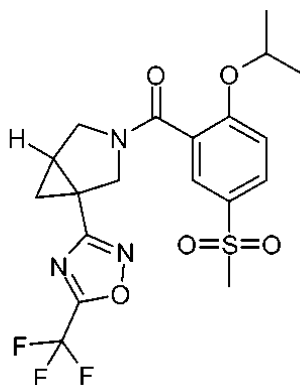


20

El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25k (70 mg, 0,27 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4h (75 mg, 0,27 mmol) en lugar del ejemplo 4a. Obtenido: 110 mg (85 %).
HPLC-EM (Método 7): TR = 7,54 min
EM (ESI pos): m/z = 474 (M + H)⁺

25

Ejemplo 96 (mezcla racémica)



5 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25k (100 mg, 0,39 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4f (126 mg, contenido del 80 %, 0,39 mmol) en lugar del ejemplo 4a, y de DIPEA (204 μ l, 1,17 mmol) como base. Obtenido: 116 mg (65 %).

HPLC-EM (Método 6): TR = 6,85 min

EM (ESI pos): m/z = 460 (M + H)⁺

10 Los enantiómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

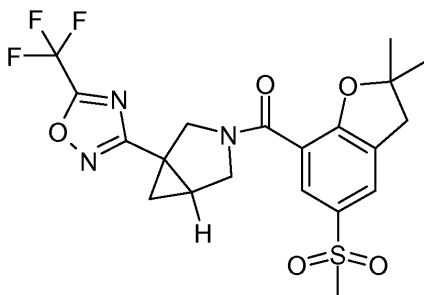
15 Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 μ m, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

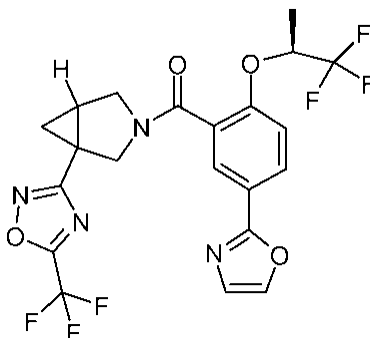
20 Sometido a separación: 116 mg del Ejemplo 96;
Obtenido: 46 mg del enantiómero 1 (Ej. 97) y 44 mg del enantiómero 2 (Ej. 98)

Ejemplo 97: enantiómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 98: enantiómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente

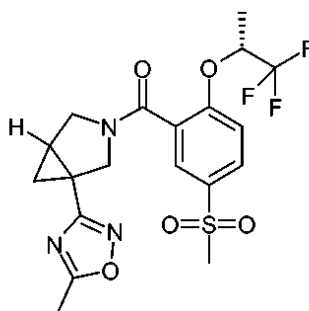
Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7): TR [min]	EM (ESI pos): m/z
Ej. 97	6,850 (Método 9)	7,02	460
Ej. 98	9,112 (Método 9)	7,03	460

Ejemplo 99 (mezcla racémica)

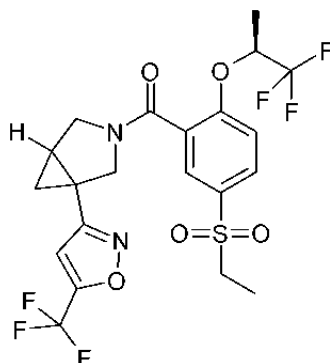
- 5 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25k (80 mg, 0,31 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4n (97 mg, 0,38 mmol) en lugar del ejemplo 4a, de DIPEA (429 μ l, 2,50 mmol) como base y de TBTU (151 mg, 0,47 mmol) como agente de acoplamiento. Obtenido: 23 mg (16 %).
HPLC-EM (Método 6): TR = 11,27 min
EM (ESI pos): m/z = 472 (M + H)⁺

10 Ejemplo 100 (mezcla diastereomérica)

- 15 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25k (18 mg, 0,07 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4g (20 mg, 0,07 mmol) en lugar del ejemplo 4a, de DIPEA (73 mg, 0,56 mmol) como base y de TBTU (29 mg, 0,09 mmol) como agente de acoplamiento. Obtenido: 12 mg (34 %).
HPLC-EM (Método 7): TR = 8,21 min
EM (ESI pos): m/z = 503 (M + H)⁺

Ejemplo 101 (mezcla diastereomérica)

- 20 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25m (100 mg, 0,50 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4b (207 mg, 75 % contenido del, 0,50 mmol) en lugar del ejemplo 4a. Obtenido: 145 mg (64 %).
25 HPLC-EM (Método 5): TR = 7,60 min
EM (APCI): m/z = 460 (M + H)⁺

Ejemplo 102 (mezcla diastereomérica)

5 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25p (16 mg, 0,46 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4e (149 mg, 0,46 mmol) en lugar del ejemplo 4a. Obtenido: 208 mg (87 %).
 HPLC-EM (Método 7): TR = 7,79 min
 EM (ESI pos): m/z = 527 (M + H)⁺

10 Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

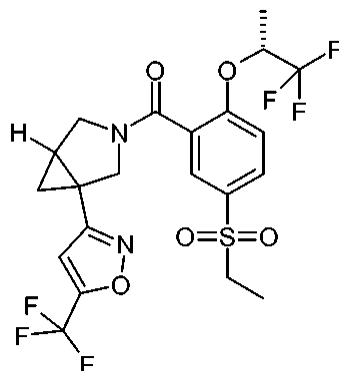
15 Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack AD-H, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

20 Sometido a separación: 62 mg del Ejemplo 102;
 Obtenido: 20 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 103) y 30 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 104)

Ejemplo 103: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 104: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente

Ejemplo	HPLC quirál, TR [min]	HPLC-EM (Método 7a): TR [min]	EM (APCI pos): m/z
Ej. 103	6,574 (Método 9)	6,86	527
Ej. 104	9,550 (Método 9)	6,86	527

Ejemplo 105 (mezcla diastereomérica)

5 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25p (70 mg, 0,27 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 41 (87 mg, 0,27 mmol) en lugar del ejemplo 4a. Obtenido: 71 mg (49 %).
 HPLC-EM (Método 7): TR = 7,82 min
 EM (ESI pos): m/z = 527 (M + H)⁺

10 Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

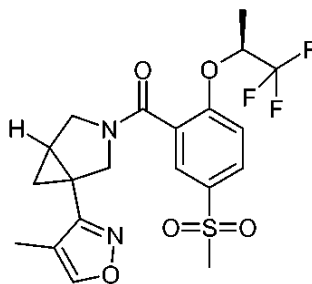
15 Aparato de HPLC de tipo: Agilent 1100; columna: Daicel quiralpack OJ-H, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 80:20; caudal: 12 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

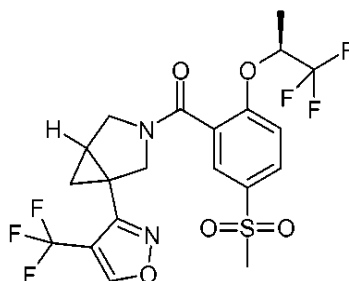
20 Sometido a separación: 60 mg del Ejemplo 105;
 Obtenido: 24 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 106) y 27 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 107)

Ejemplo 106: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 107: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente

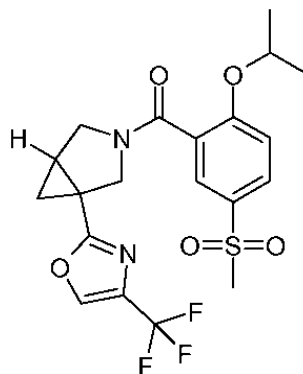
Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7): TR [min]	EM (ESI pos): m/z
Ej. 106	15,151 (Método 21)	7,78	527
Ej. 107	18,365 (Método 21)	7,77	527

Ejemplo 108 (mezcla diastereomérica)

- 5 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25u (50 mg, 0,25 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4a (78 mg, 0,25 mmol). Obtenido: 6 mg (5 %).
 HPLC-EM (Método 7): TR = 5,86 min
 EM (ESI pos): m/z = 459 (M + H)⁺

Ejemplo 109 (mezcla diastereomérica)

- 10 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20, partiendo del ejemplo 25v (30 mg, 0,12 mmol) y mediante el empleo del ejemplo 4a (37 mg, 0,12 mmol). Obtenido: 57 mg (94 %).
 HPLC-EM (Método 7): TR = 6,86 min
 EM (ESI pos): m/z = 513 (M + H)⁺

Ejemplo 110 (mezcla racémica)

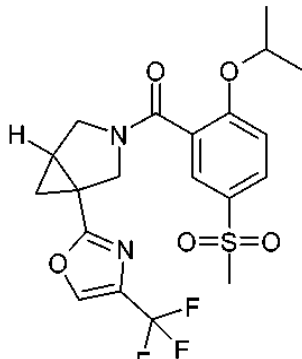
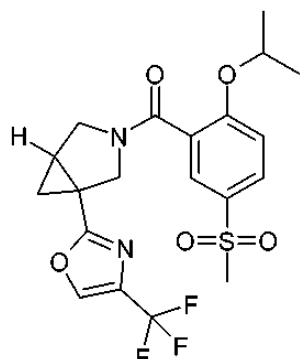
- 20 Se añade TEA (70 µl, 0,53 mmol) a una suspensión del ejemplo 25w (90 mg, 0,35 mmol) en DCM anhidro (4 ml); después de una agitación de 30 minutos se añaden el ejemplo 4f (100 mg, 0,39 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (74,5 mg, 0,39 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (4,78 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se agita durante una noche. Se añade agua, se separan las fases, después la capa orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso al 10 %, se seca con un cartucho separador de fases y el disolvente se elimina a presión reducida.
- 25 El producto en bruto se purifica mediante una HPLC preparativa (fase estacionaria: Xterra C18 5 µm, de 30 x 100 mm. Fase móvil: ACN/H₂O + NH₄COOH 5 mmol) para obtener 71 mg (43 %) de producto.
 HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,42 min
 EM (APCI pos): m/z = 459 (M + H)⁺
- 30 Los enantiómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 µm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

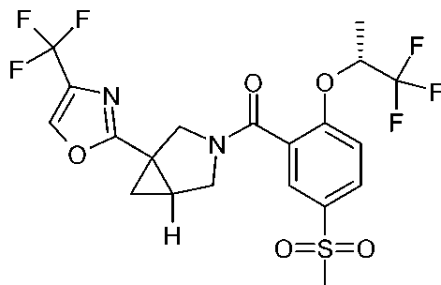
Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

Sometido a separación: 56 mg del Ejemplo 110 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 25 mg del enantiómero 1 (Ej. 111) y 24 mg del enantiómero 2 (Ej. 112)

Ejemplo 111: enantiómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 112: enantiómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente
	

Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM(Método 7b): TR [min]	EM (APCI): m/z
Ej. 111	10,07 (Método 23)	2,74	459
Ej. 112	15,26 (Método 23)	2,76	459

Ejemplo 113 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 110, partiendo del ejemplo 4b (81 mg, 0,26 mmol) en lugar del ejemplo 4f, para obtener el compuesto del título (59 mg, 48 %).

HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,63 min

EM (APCI pos): m/z = 513 (M + H)⁺

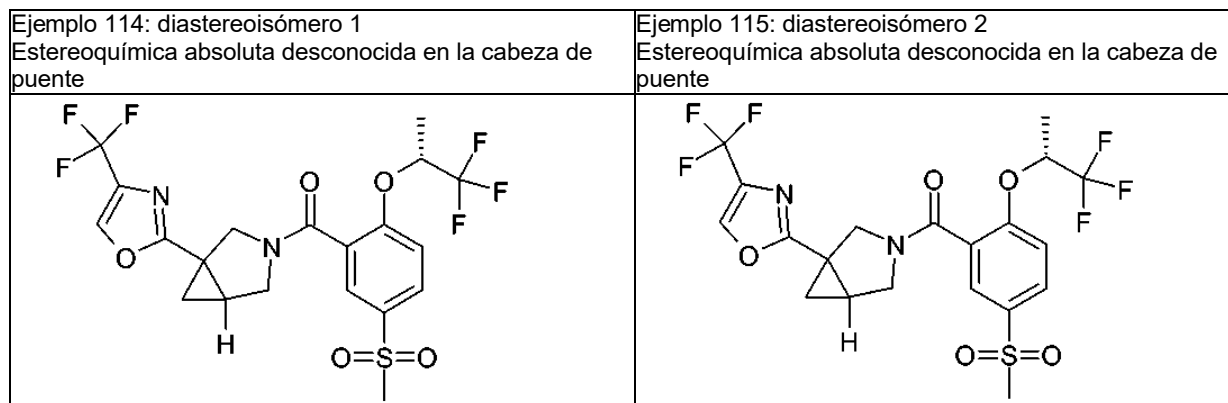
Los diastereómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 µm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 80:20; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

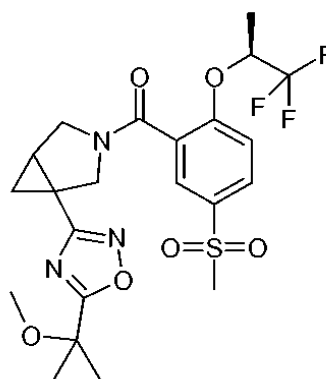
Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

Sometido a separación: 40 mg del Ejemplo 113 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 17 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 114) y 19 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 115)



Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7b): TR [min]	EM (APCI): m/z
Ej. 114	17,00 (Método 24)	6,68	513
Ej. 115	21,92 (Método 24)	6,66	513

Ejemplo 116 (mezcla diastereomérica)



5

Se añade clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (110 mg, 0,57 mmol) a una mezcla agitada del ejemplo 55a (110 mg, 0,50 mmol), el ejemplo 4a (159 mg, 0,51 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (10 mg, 0,07 mmol) en una mezcla de THF/DMF. Después de agitar la mezcla 18 horas, se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se lava con una solución acuosa de NaHCO₃ al 5 %, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida de Si (eluyente de EtOAc/n-Hexano/MeOH a 80:20:1) para obtener el compuesto del título (200 mg, 78 %).

10

HPLC-EM (Método 6): TR = 11,00 min
EM (ESI pos): m/z = 516 (M + H)⁺

15

Los diastereómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

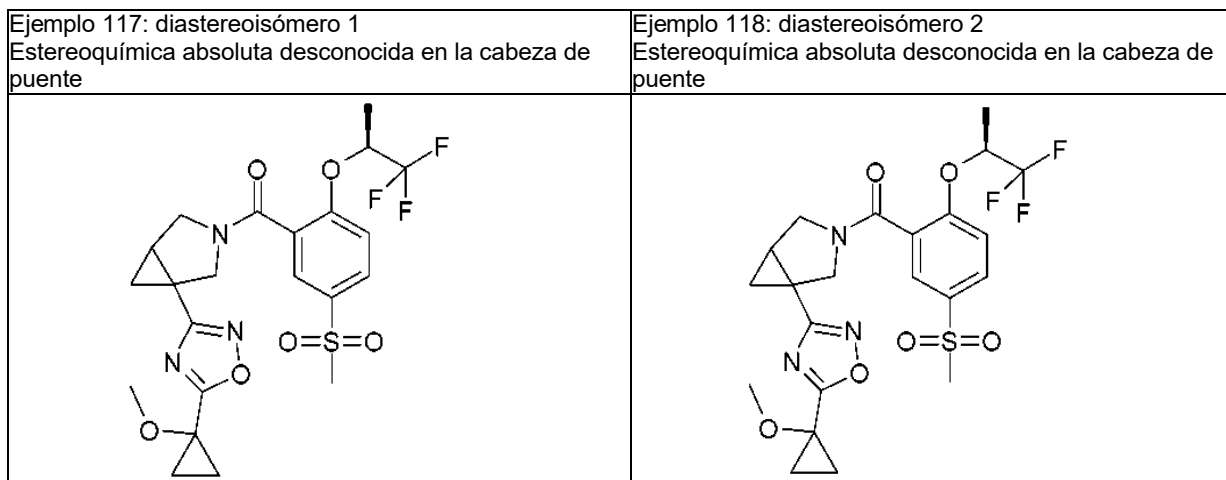
20

Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 80:20; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

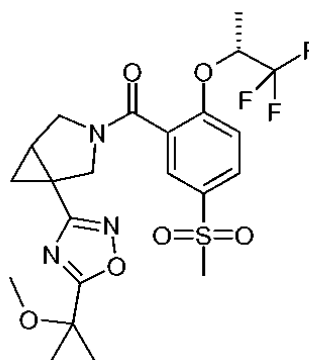
25

Sometido a separación: 120 mg del Ejemplo 116 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 50 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 117) y 54 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 118)



Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7a): TR [min]	EM (APCI): m/z
Ej. 117	16,56 (Método 22)	6,08	516
Ej. 118	29,55 (Método 22)	6,08	516

Ejemplo 119 (mezcla diastereomérica)



5

El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 116 partiendo del ejemplo 4b (158,7 mg, 0,51 mmol) en lugar del ejemplo 4a, para obtener 180 mg (70 %) de producto.

HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,23 min

10 EM (APCI pos): m/z = 516 (M + H)⁺

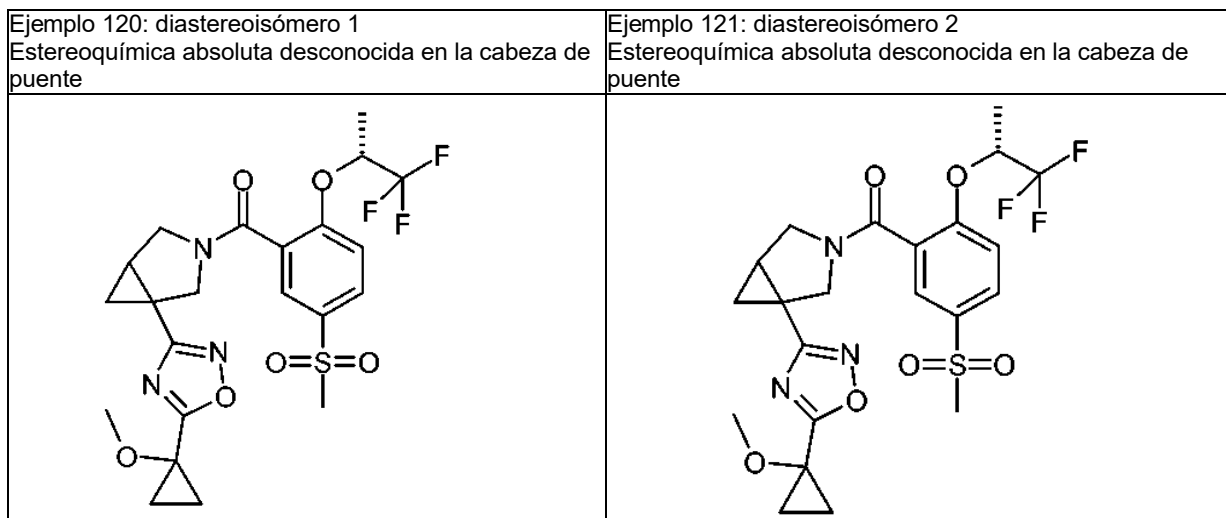
Los diastereómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

15 Método de separación:

Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 80:20; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

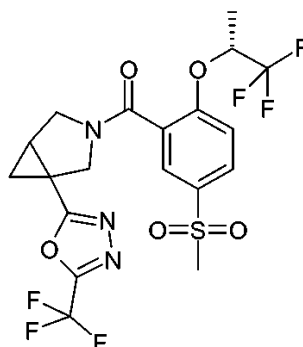
20 Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

Sometido a separación: 70 mg del Ejemplo 119 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 31 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 120) y 29 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 121)



Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7a): TR [min]	EM (APCI): m/z
Ej. 120	16,51 (Método 22)	6,08	516
Ej. 121	23,06 (Método 22)	6,08	516

Ejemplo 122 (mezcla diastereomérica)



5

El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 116 partiendo del ejemplo 55d (90 mg, 0,41 mmol) en lugar del ejemplo 55a, y del ejemplo 4b (131 mg, 0,42 mmol) en lugar del ejemplo 4a, y con EtOAc/n-Hexano/MeOH a 70:30:1 como eluyente para la cromatografía ultrarrápida de Si para obtener 150 mg (71 %) de producto.

10

HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,20 min
EM (APCI pos): m/z = 514 (M + H)⁺

15

Los diastereómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

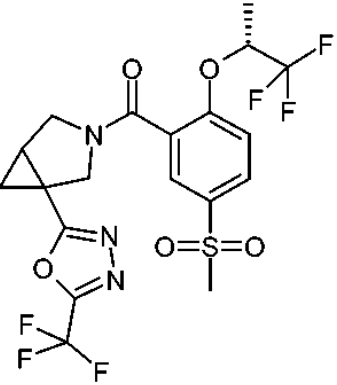
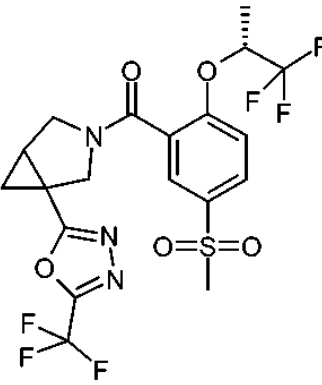
20

Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 75:25; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

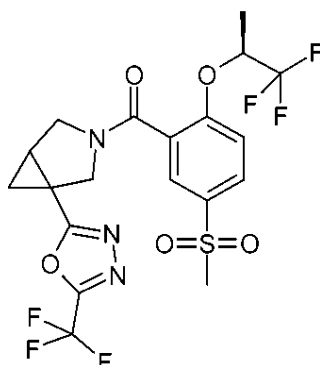
25

Sometido a separación: 110 mg del Ejemplo 122 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 49 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 123) y 50 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 124)

Ejemplo 123: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 124: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente
	

Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7a): TR [min]	EM (APCI): m/z
Ej. 123	8,21 (Método 23)	6,35	514
Ej. 124	11,49 (Método 23)	6,33	514

Ejemplo 125 (mezcla diastereomérica)



5

El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 116 partiendo del ejemplo 55d (90 mg, 0,41 mmol) en lugar del ejemplo 55a, y con EtOAc/n-Hexano/MeOH a 70:30:1 como eluyente para la cromatografía ultrarrápida de Si para obtener 140 mg (66 %) de producto.

10 HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,22 min
EM (APCI pos): m/z = 514 (M + H)⁺

Los diastereómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

15

Método de separación:

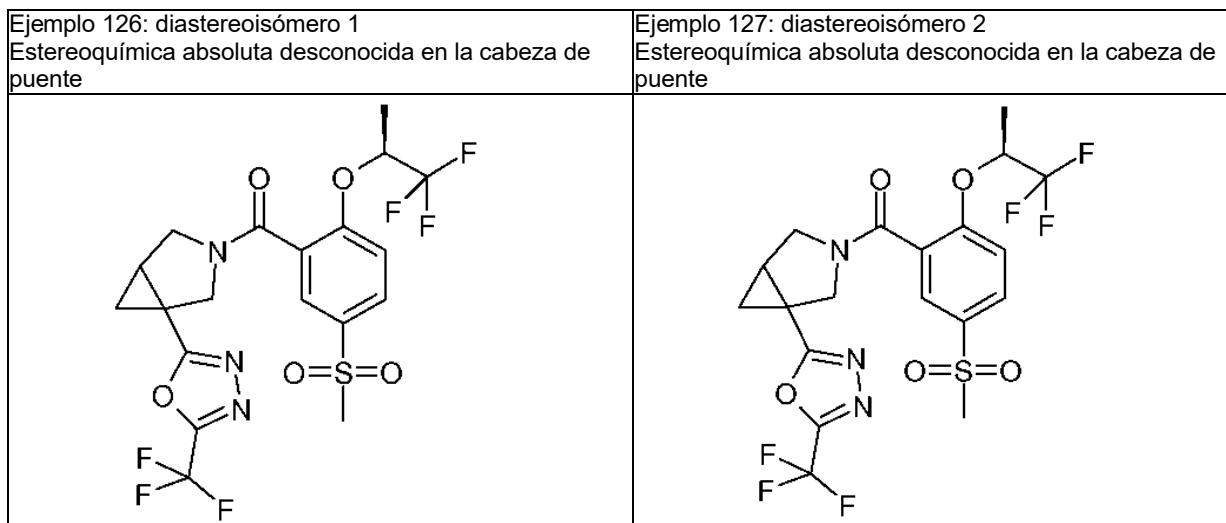
Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

20

Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

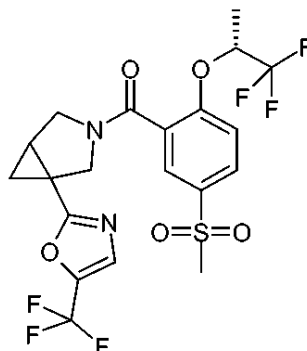
Sometido a separación: 100 mg del Ejemplo 125 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 39 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 126) y 45 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 127)

25



Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7a): TR [min]	EM (APCI): m/z
Ej. 126	8,23 (Método 23)	6,43	514
Ej. 127	13,65 (Método 23)	6,40	514

Ejemplo 128 (mezcla diastereomérica)



5

El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 116 partiendo del ejemplo 55b (50 mg, 0,23 mmol) en lugar del ejemplo 55a, del ejemplo 4b (73,2 mg, 0,23 mmol) en lugar del ejemplo 4a y con EtOAc/n-Hexano/MeOH a 70:30:1 como eluyente para la cromatografía ultrarrápida de Si para obtener 90 mg (77 %) de producto.

10

HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,68 min
EM (APCI pos): m/z = 513 (M + H)⁺

15

Los diastereómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

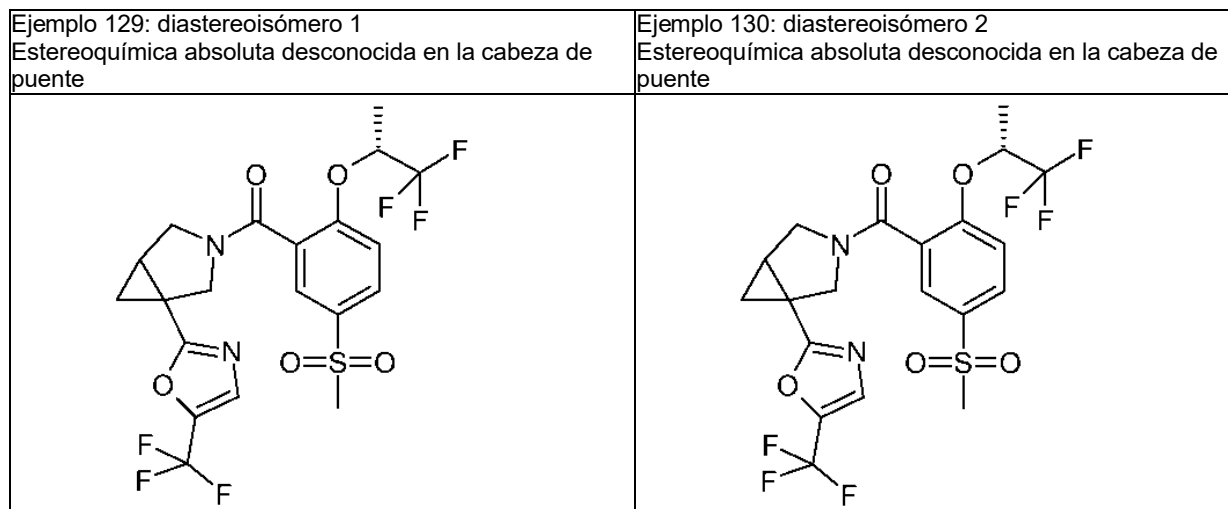
20

Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

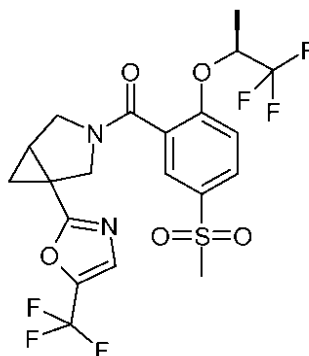
25

Sometido a separación: 70 mg del Ejemplo 128 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 28 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 129) y 24 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 130)



Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7a): TR [min]	EM (APCI): m/z
Ej. 129	8,20 (Método 12)	6,69	513
Ej. 130	10,65 (Método 12)	6,69	513

Ejemplo 131 (mezcla diastereomérica)



5

El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 116 partiendo del ejemplo 55b (50 mg, 0,23 mmol) en lugar del ejemplo 55a, y con EtOAc/n-Hexano/MeOH a 70:30:1 como eluyente para la cromatografía ultrarrápida de Si para obtener 75 mg (64 %) de producto.

10 HPLC-EM (Método 2): TR = 1,14 min

EM (ESI pos): m/z = 513 (M + H)⁺

Los diastereómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

15

Método de separación:

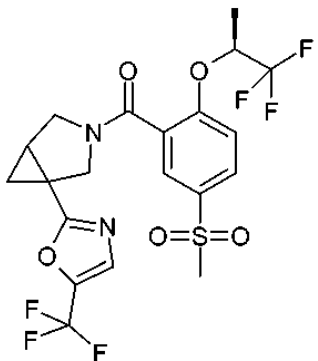
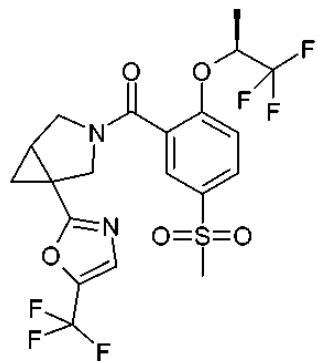
Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 80:20; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

20

Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

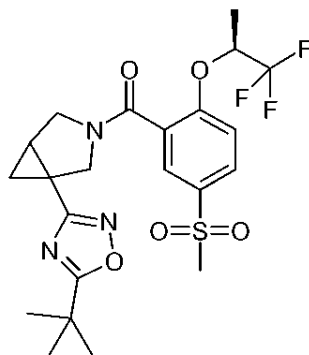
Sometido a separación: 75 mg del Ejemplo 131 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 32 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 132) y 30 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 133)

25

Ejemplo 132: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 133: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente
	

Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM(Método 7a): TR [min]	EM (ESI pos): m/z
Ej. 132	15,50 (Método 22)	6,69	513
Ej. 133	22,28 (Método 22)	6,69	513

Ejemplo 134 (mezcla diastereomérica)



5

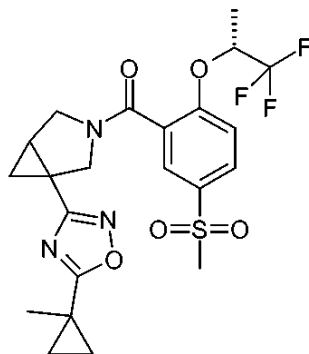
Se añade DIPEA (0,15 ml, 0,88 mmol) a una solución agitada del ejemplo 55c (90 mg, 0,37 mmol) y el ejemplo 4a (140 mg, 0,45 mmol) en DMF; después de 10 minutos se añade HATU (190 mg, 0,50 mmol) y la reacción se agita durante 18 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con EtOAc, la capa orgánica se separa, se lava con una solución acuosa de NaHCO₃ al 5 %, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida mediante el uso de EtOAc/n-Hexano/MeOH a 60:40:1 como eluyente para obtener el compuesto del título (130 mg, 70 %)

HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,19 min

EM (APCI pos): m/z = 500 (M + H)⁺

15

Ejemplo 135 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 134 partiendo del ejemplo 4b (140 mg, 0,45 mmol) en lugar del ejemplo 4a, para obtener 140 mg (76 %) de producto.

20

HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,17 min
EM (APCI pos): m/z = 500 (M + H)⁺

5 Ejemplo 136 (diastereoisómero 1, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente) y Ejemplo 137 (diastereoisómero 2, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)

La mezcla de los compuestos del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 110, partiendo del ejemplo 4a (81 mg, 0,26 mmol) en lugar del ejemplo 4f, y del ejemplo 25w (60 mg, 0,24 mmol), para obtener el compuesto del título (45 mg, 37 %).

10 HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,63 min
EM (APCI pos): m/z = 513 (M + H)⁺

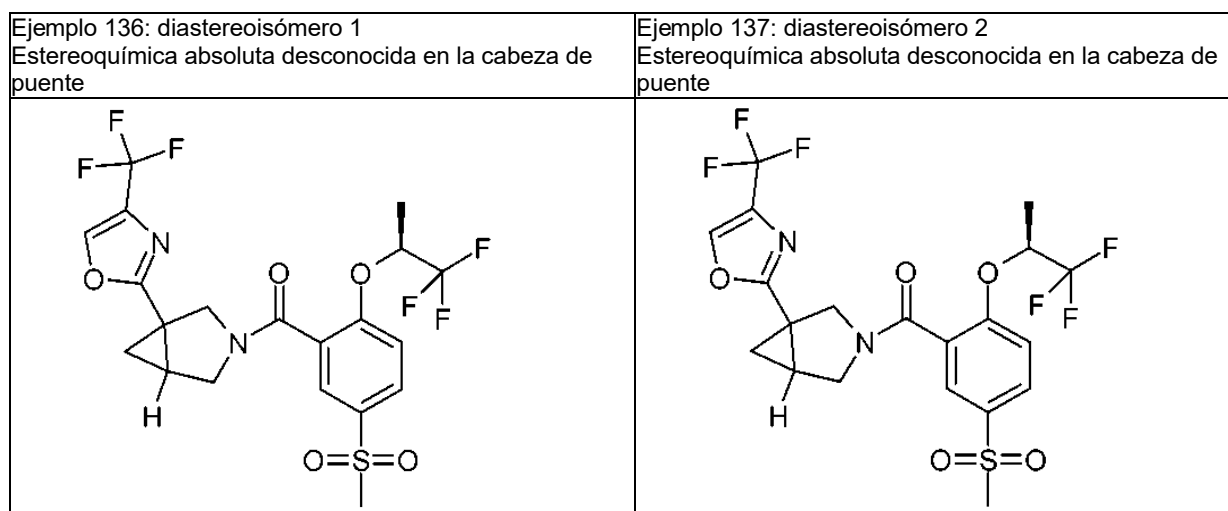
Los diastereómeros se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

15 Método de separación:

Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 75:25; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

20 Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

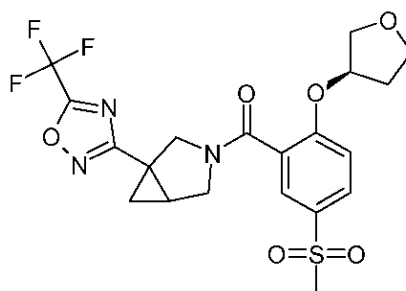
Sometido a separación: 38 mg de la mezcla diastereomérica preparada como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 17 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 136) y 18 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 137)



25

Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7a): TR [min]	EM (APCI): m/z
Ej. 136	10,94 (Método 24)	6,64	513
Ej. 137	19,70 (Método 24)	6,64	513

Ejemplo 138 (mezcla diastereomérica)



30 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20 partiendo del ejemplo 4m (121,0 mg, 0,42 mmol) en lugar del ejemplo 4a, del ejemplo 25k (80,0 mg, 0,31 mmol) en lugar del ejemplo 25a y de DIPEA (0,18 ml, 1,06 mmol) en lugar de TEA para obtener 118 mg (77 %) de producto.

HPLC-EM (Método 6): TR = 10,15 min
EM (ESI pos): m/z = 488 (M + H)⁺

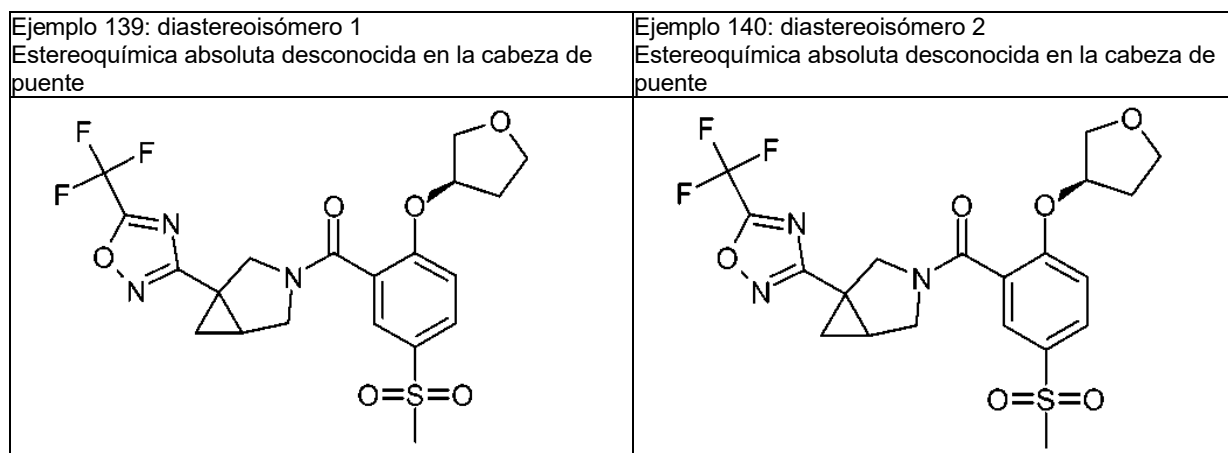
5 Los diastereómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

10 Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

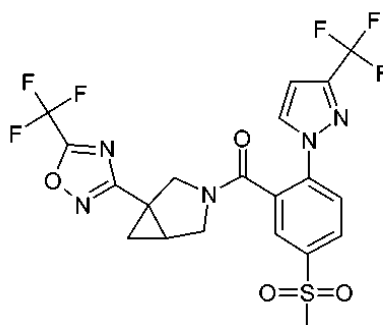
Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

15 Sometido a separación: 110 mg del Ejemplo 138 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 53 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 139) y 54 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 140)



Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7a): TR [min]	EM (APCI): m/z
Ej. 139	10,38 (Método 12)	5,97	488
Ej. 140	13,32 (Método 12)	5,97	488

Ejemplo 141 (mezcla racémica)

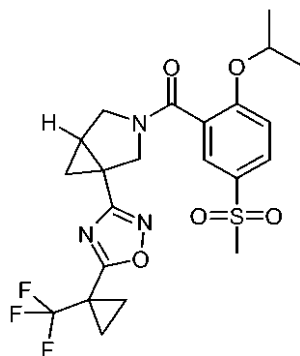


20 Se añade terc-butóxido de potasio (44,2 mg, 0,39 mmol), en una atmósfera de nitrógeno, a una solución del ejemplo 56a (150 mg, 0,36 mmol) y 1-(3-trifluorometil)pirazol (58,4 mg, 0,43 mmol) en THF anhidro (2 ml), después la mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente. El disolvente se concentra a presión reducida,
25 después el residuo se reparte entre DCM y una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, la capa orgánica se separa con un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida.

El bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida de fase inversa mediante el uso de ACN/agua al 20-100 % como eluyente para obtener el producto del título (87 mg, 45 %)

30 HPLC-EM (Método 7): TR = 7,88 min
EM (ESI pos): m/z = 536 (M + H)⁺

Ejemplo 142 (enantiómero individual, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)



- 5 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20 partiendo del ejemplo 25x (54 mg, 0,18 mmol) en lugar del ejemplo 25a, del ejemplo 4f (65 mg, contenido del 80 %, 0,20 mmol) en lugar del ejemplo 4a y con un 10-100 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente de purificación para obtener 60 mg (66 %) de producto.
HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,21 min
EM (APCI pos): m/z = 500 (M + H)⁺

10 Ejemplo 143 (diastereoisómero 1, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente) y ejemplo 144 (diastereoisómero 2, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente)

- 15 La mezcla de los compuestos del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20 partiendo del ejemplo 4a (75,0 mg, 0,24 mmol), del ejemplo 25y (55,0 mg, 0,24 mmol) en lugar del ejemplo 25a, y de DIPEA (0,21 ml, 1,20 mmol) en lugar de TEA para obtener 85 mg (contenido del 88 %, 64 %) de producto.

Los diastereómeros se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

20 Método de separación:

Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

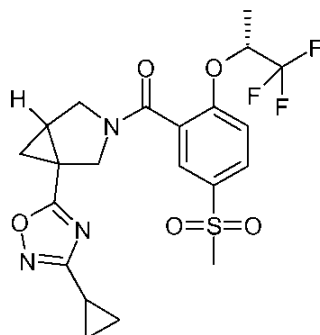
25 Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

Sometido a separación: 85 mg de la mezcla diastereomérica preparada como se ha descrito anteriormente; Obtenido: 28 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 143) y 34 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 144)

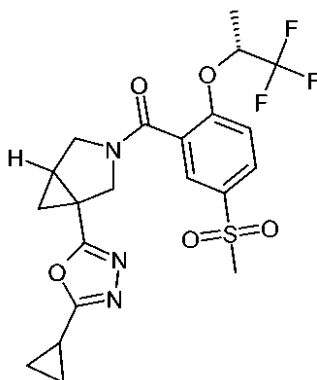
Ejemplo 143: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 144: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente

30

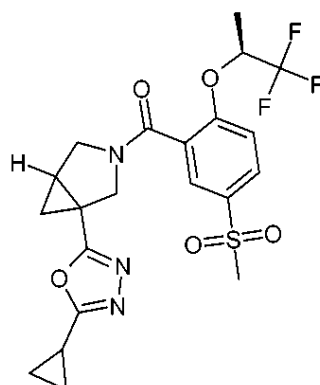
Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7): TR [min]	EM (ESI pos): m/z
Ej. 143	10,95 (Método 12)	6,52	486
Ej. 144	13,35 (Método 12)	6,52	486

Ejemplo 145 (mezcla diastereomérica)

- 5 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20 partiendo del ejemplo 4b (75,0 mg, 0,24 mmol) en lugar del ejemplo 4a, del ejemplo 25y (55,0 mg, 0,24 mmol) en lugar del ejemplo 25a, y de DIPEA (0,21 ml, 1,20 mmol) en lugar de TEA para obtener 68 mg (58 %) de producto.
HPLC-EM (Método 7): TR = 6,58 min
EM (ESI pos): m/z = 486 (M + H)⁺

10 Ejemplo 146 (mezcla diastereomérica)

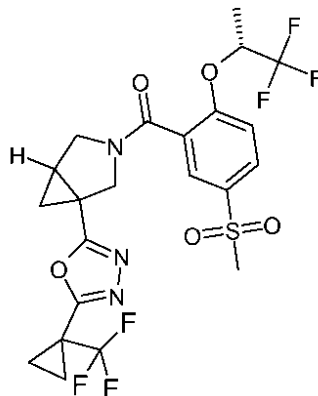
- 15 Se añaden HATU (109 mg, 0,29 mmol) y DIPEA (49 µl, 0,29 mmol) a una solución del ejemplo 4b (90 mg, 0,29 mmol) en 3 ml de DMF anhidra, y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos; se añade el ejemplo 55e (50 mg, 0,26 mmol) disuelto en 3 ml de DMF anhidra y la mezcla resultante se agita durante una noche. Se añaden EtOAc y agua, se separan las fases, después la capa orgánica se lava con HCl 0,5 M, NaHCO₃ acuoso al 10 % y salmuera, se seca con un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida de Si (eluyente de un 20-100 % de EtOAc/ciclohexano) para formar el
20 compuesto del título (36,5 mg, 29 %).
HPLC-EM (Método 7a): TR = 5,28 min
EM (APCI pos): m/z = 486 (M + H)⁺

Ejemplo 147 (mezcla diastereomérica)

- 25 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 146, partiendo del ejemplo 4a (90 mg, 0,29

mmol) en lugar del ejemplo 4b, para obtener 41 mg de producto (32 %)
 HPLC-EM (Método 7a): TR = 5,28 min
 EM (APCI pos): m/z = 486 (M + H)⁺

5 Ejemplo 148 (mezcla diastereomérica)



10 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 146, partiendo del ejemplo 4b (80 mg, 0,28 mmol), del ejemplo 55f (83 mg, 0,28 mmol) en lugar del ejemplo 55e, DIPEA (0,096 ml, 0,56 mmol), HATU (107 mg, 0,28 mmol), para obtener 102 mg de producto (72 %).
 HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,05 min
 EM (APCI pos): m/z = 554 (M + H)⁺

15 Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

20 Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 75:25; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

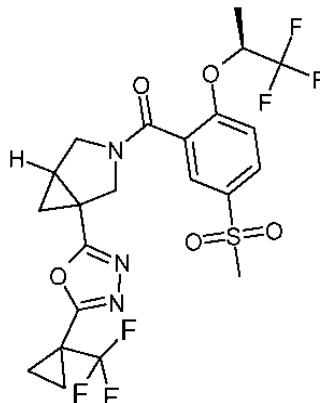
Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

25 Sometido a separación: 75 mg del Ejemplo 148 preparado como se ha descrito anteriormente;
 Obtenido: 33 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 149) y 35 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 150)

Ejemplo 149: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 150: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente

Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 6): TR [min]	EM (ESI pos): m/z
Ej. 149	20,50 (Método 22)	6,17	554
Ej. 150	24,51 (Método 22)	6,17	554

Ejemplo 151 (mezcla diastereomérica)



5 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 148, partiendo del ejemplo 4a (80 mg, 0,28 mmol) en lugar del ejemplo 4b, para obtener 100 mg de producto (71 %).

HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,03 min
EM (APCI pos): m/z = 554 (M + H)⁺

10 Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

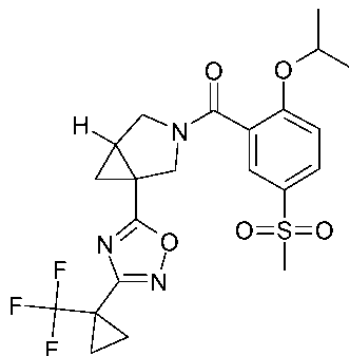
15 Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 75:25; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

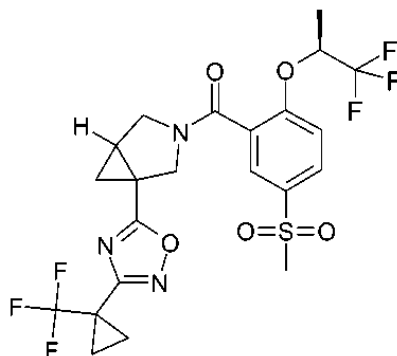
20 Sometido a separación: 75 mg del Ejemplo 151 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 30 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 152) y 34 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 153)

Ejemplo 152: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 153: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente

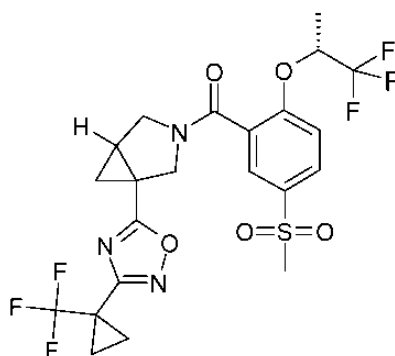
Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 6): TR [min]	EM (ESI pos): m/z
Ej. 152	19,00 (Método 22)	11,03	554
Ej. 153	33,02 (Método 22)	11,03	554

Ejemplo 154 (mezcla racémica)

- 5 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20 partiendo del ejemplo 4f (58 mg, 0,22 mmol) en lugar del ejemplo 4a, del ejemplo 25z (63 mg, 0,21 mmol) en lugar del ejemplo 25a y con ACN anhidro (2 ml) en lugar de DMF. El bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida en fase inversa mediante el uso de un 20-100 % de ACN/agua como eluyente, después mediante una cromatografía ultrarrápida de Si mediante el uso de un 20-100 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener 15 mg (14 %) de producto.
- 10 HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,50 min
EM (APCI pos): m/z = 500 (M + H)⁺

Ejemplo 155 (mezcla diastereomérica)

- 15 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20 partiendo del ejemplo 4a (70 mg, 0,22 mmol), del ejemplo 25z (63 mg, 0,21 mmol) en lugar del ejemplo 25a, y con ACN anhidro (2 ml) en lugar de DMF. El bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida en fase inversa mediante el uso de un 20-100 % de ACN/agua como eluyente, después mediante una cromatografía ultrarrápida de Si mediante el uso de un 20-100 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener 30 mg (25 %) de producto.
- 20 HPLC-EM (Método 6): TR = 11,91 min
EM (ESI pos): m/z = 554 (M + H)⁺

Ejemplo 156 (mezcla diastereomérica)

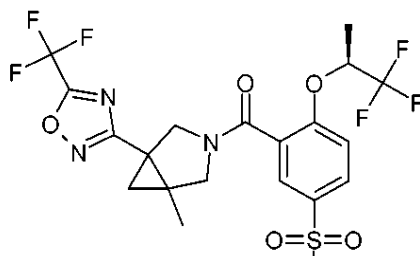
- 25 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20 partiendo del ejemplo 4b (70 mg, 0,22 mmol) en lugar del ejemplo 4a, del ejemplo 25z (63 mg, 0,21 mmol) en lugar del ejemplo 25a, y con ACN anhidro (2

ml) en lugar de DMF. El bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida en fase inversa mediante el uso de un 20-100 % de ACN/agua como eluyente, después mediante una cromatografía ultrarrápida de Si mediante el uso de un 20-100 % de EtOAc/ciclohexano como eluyente para obtener 26 mg (22 %) de producto.

HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,67 min

5 EM (APCI pos): m/z = 554 (M + H)⁺

Ejemplo 157 (mezcla diastereomérica)



10 El compuesto del título se prepara de una forma análoga a la del ejemplo 20 partiendo del ejemplo 4a (110 mg, 0,35 mmol), del ejemplo 55 g (79 mg, 0,29 mmol) en lugar del ejemplo 25a, con DIPEA (153 µl, 0,88 mmol) en lugar de TEA y purificando mediante una cromatografía ultrarrápida en fase inversa mediante el uso de un 20-100 % de ACN/agua como eluyente para obtener 115 mg (74 %) de producto.

15 HPLC-EM (Método 7a): TR = 7,07 min

EM (APCI pos): m/z = 528 (M + H)⁺

Los diastereómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

20 Método de separación:

Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 µm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 75:25; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

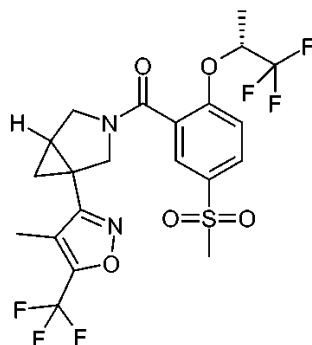
25 Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

Sometido a separación: 110 mg del Ejemplo 157 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 50 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 158) y 53 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 159)

Ejemplo 158: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 159: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente

Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7): TR [min]	EM (ESI pos): m/z
Ej. 158	7,43 (Método 11)	7,89	528
Ej. 159	7,46 (Método 11)	7,86	528

Ejemplo 160 (mezcla diastereomérica)



5 El compuesto del título se prepara según se describe, por ejemplo, en 20, partiendo del ejemplo 25za (22 mg, 0,08 mmol) en lugar del ejemplo 25a, y del ejemplo 4b (25,6 mg, 0,08 mmol) en lugar del ejemplo 4a, para obtener 4,5 mg (10 %).

HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,88 min

EM (APCI): m/z = 527 (M + H)⁺

10 Los diastereómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

15 Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 μm, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 85:15; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 210 nm

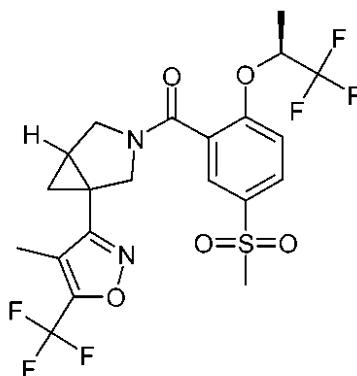
Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

20 Sometido a separación: 60 mg de ejemplo 160 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 19 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 161) y 17 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 162)

Ejemplo 161: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 162: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente

Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7a): TR [min]	EM (APCI): m/z
Ej. 161	19,58 (Método 20)	6,82	527
Ej. 162	24,15 (Método 20)	6,82	527

Ejemplo 163 (mezcla diastereomérica)



5 Se añaden HATU (100 mg, 0,26 mmol) y DIPEA (120 μ l, 0,69 mmol) a una solución del ejemplo 4a (80 mg, 0,26 mmol) en 3 ml de ACN anhidro y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos; se añade el ejemplo 25za (62 mg, 0,23 mmol) y la mezcla resultante se agita durante una noche. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de alúmina básica, se concentra a presión reducida y se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida de Si (eluyente de un 0-100 % de EtOAc/ciclohexano), después mediante una cromatografía ultrarrápida en fase inversa (eluyente de un 20-100 de ACN/agua) para formar el compuesto del título (63,8 mg, 53 %).

10 HPLC-EM (Método 7a): TR = 6,80 min
EM (APCI): m/z = 527 (M + H)⁺

Los diastereómeros del compuesto del título se separan mediante una HPLC mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

15 Método de separación:

Aparato de HPLC de tipo: Waters 600 Pump; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 μ m, de 250 mm x 20 mm; método: eluyente de hexano/IPA a 85:15; caudal: 12 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: a 230 nm

20 Ejemplo de separación mediante una HPLC quiral:

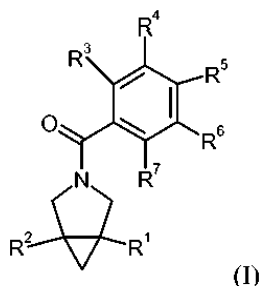
Sometido a separación: 54 mg del Ejemplo 163 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 24 mg del diastereoisómero 1 (Ej. 164) y 26 mg del diastereoisómero 2 (Ej. 165)

Ejemplo 164: diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente	Ejemplo 165: diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza de puente

Ejemplo	HPLC quiral, TR [min]	HPLC-EM (Método 7a): TR [min]	EM (APCI): m/z
Ej. 164	22,45 (Método 25)	6,95	527
Ej. 165	30,04 (Método 25)	6,95	527

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I) o una sal del mismo



5 en el que

R¹ se selecciona entre el grupo de

- 10 a) heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo de O, N y S(O)_r,
 b) heterocicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 5 o 6 miembros, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo de O, N y S(O)_r, y
 15 c) heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo de O, N y S(O)_r,

en los que r es 0, 1 o 2;

en los que cada uno de dichos grupos a), b) y c) está opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-O-, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, cicloalquilo C₃₋₆- y cicloalquilo C₃₋₆-O- y en el caso de que un sustituyente esté unido a un átomo de nitrógeno de un anillo, dicho sustituyente se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-CO-, cicloalquilo C₃₋₆- y cicloalquilo C₃₋₆-CO-, y en los que cada uno de dichos sustituyentes alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-O-, alquilo C₁₋₄-CO-, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, cicloalquilo C₃₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-CO- o cicloalquilo C₃₋₆-O- puede estar sustituido por 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CN;

R² se selecciona entre el grupo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-O-, -CN y cicloalquilo C₃₋₆-, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-O- y cicloalquilo C₃₋₆- puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CN;

R³ se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₆-O-, cicloalquilo C₃₋₆-O-, morfolino, pirazolilo y un heterocicloalquil-O- monocíclico de entre 4 y 7 miembros, con 1 átomo de oxígeno como miembro del anillo, y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo de O, N y S(O)_s con s = 0, 1 o 2,

en los que dicho alquilo C₁₋₆-O- y dicho cicloalquilo C₃₋₆-O- pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, alquilo C₁₋₆-O- y cicloalquilo C₃₋₆-O-;

R⁴ es hidrógeno;

o R³ y R⁴ junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos pueden formar un heterocicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 4, 5 o 6 miembros, o un heteroarilo, cada uno de los cuales tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo de O, N y S(O)_s con s = 0, 1 o 2, en los que debe haber 1 átomo de oxígeno del anillo que esté unido directamente al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que está unido R³ en la fórmula general (I);

en los que dicho grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, alquilo C₁₋₆-O-, cicloalquilo C₃₋₆-O-, oxetanil-O-, tetrahydrofuranil-O- y tetrahidropiranil-O-;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona entre el grupo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄-SO₂-, cicloalquilo C₃₋₆-SO₂- y -CN;

R⁷ es hidrógeno;

o uno de los pares a) R⁶ y R⁷ o b) R⁶ y R⁵ forman, junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 5 o 6 miembros, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo de O, N y S(O)_u con u = 0, 1 o 2, en los que debe haber un miembro -SO₂- que esté unido directamente al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que está unido R⁶ en la fórmula general (I),

55 en los que dicho grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más sustituyentes

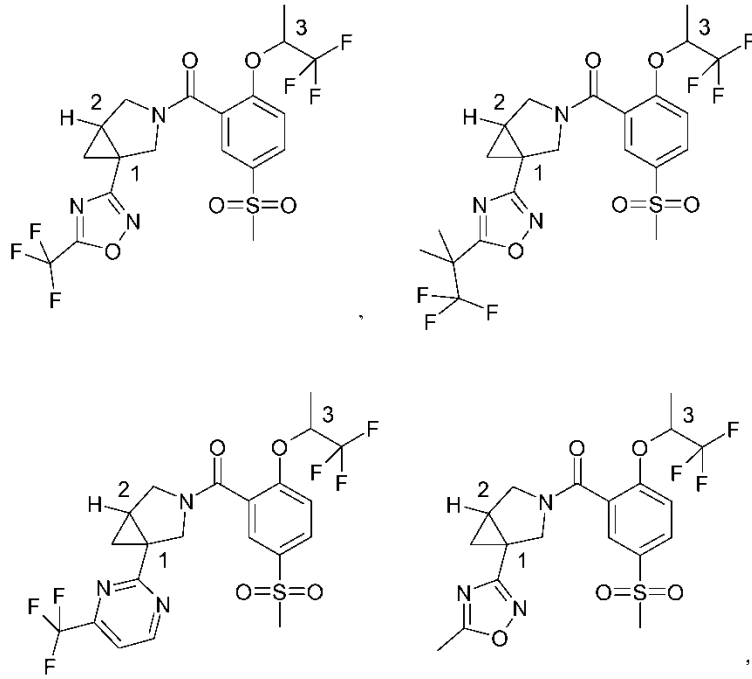
seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₆-O- y cicloalquilo C₃₋₆-O-; o uno de los pares a) R⁶ y R⁷ o b) R⁶ y R⁵ forman, junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo monocíclico parcialmente saturado que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo de O, N y S(O)_u con u = 0, 1 o 2, en los que debe haber 1 miembro -SO₂- que esté unido directamente al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que está unido R⁶ en la fórmula general (I), en los que dicho grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y alquilo C₁₋₄-.

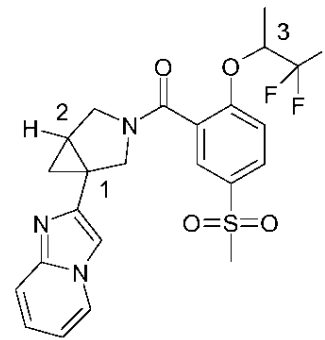
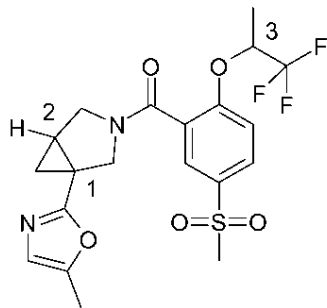
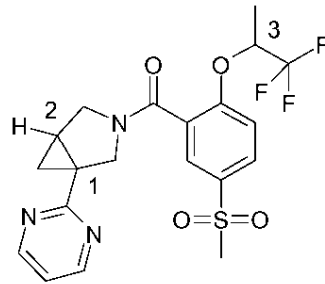
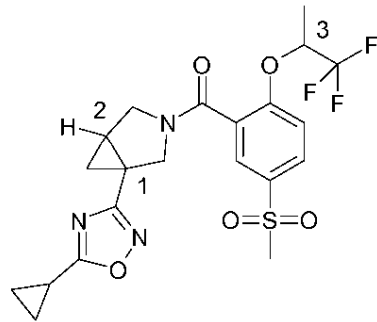
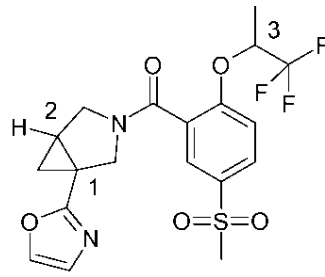
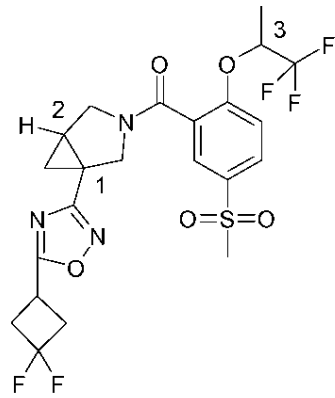
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo de O, N o S, en los que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de alquilo C₁₋₂-, alquilo C₁₋₂-O-, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, ciclopropil-, ciclobutil-, ciclopropil-O- y ciclobutil-O- y en el caso de que un sustituyente esté unido a un átomo de nitrógeno de un anillo, dicho sustituyente se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₂- y alquilo C₁₋₂-CO-, y en los que cada uno de dichos sustituyentes alquilo C₁₋₂-, alquilo C₁₋₂-O-, alquilo C₁₋₂-CO-, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, ciclopropil-, ciclobutilo, ciclopropil-O- o ciclobutil-O- puede estar sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CN; R² se selecciona entre el grupo de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, -CN y ciclopropil-, en los que cada uno de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CN; R³ es según se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₆-O-, oxetanil-O-, tetrahydrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- en los que dichos alquilo C₁₋₆-O-, oxetanil-O-, tetrahydrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, alquilo C₁₋₄- y alquilo C₁₋₆-O-; R⁴ es hidrógeno; o R³ y R⁴ junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos pueden formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 4, 5 o 6 miembros, que tiene 1 o 2 átomos de oxígeno, en los que 1 átomo de oxígeno del anillo está unido directamente al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que está unido R³ en la fórmula general (I); en los que dicho grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, alquilo C₁₋₃-, ciclopropil-, alquilo C₁₋₃-O- y ciclopropil-O-; R⁵ es hidrógeno; R⁶ se selecciona entre el grupo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄-SO₂-, cicloalquilo C₃₋₆-SO₂- y -CN; R⁷ es hidrógeno.

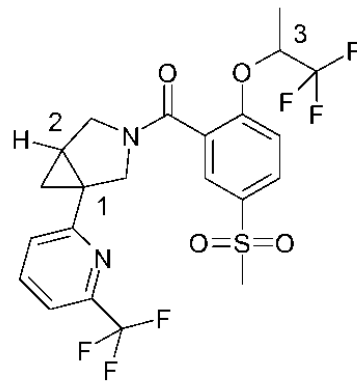
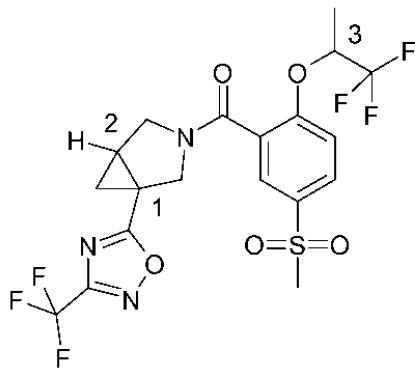
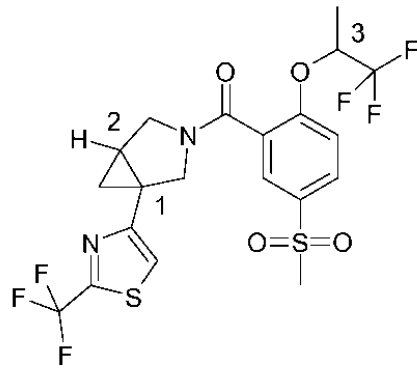
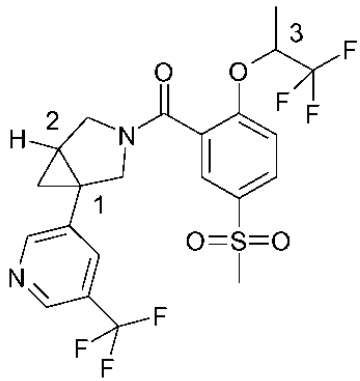
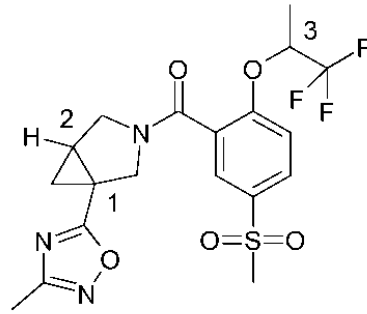
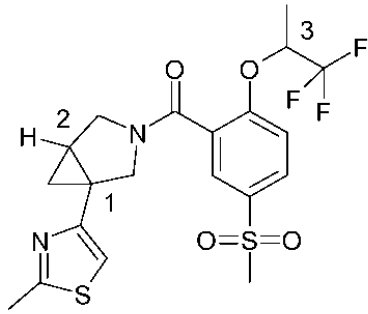
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es un heteroarilo monocíclico 5 o 6 miembros que se selecciona entre el grupo de oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo y pirimidinilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de alquilo C₁₋₂-, alquilo C₁₋₂-O-, ciclopropil- y ciclopropil-O- y en el caso de sea un sustituyente de un átomo de nitrógeno de un anillo, dicho sustituyente se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₂- y alquilo C₁₋₂-CO-, y en los que cada uno de dichos sustituyentes alquilo C₁₋₂-, alquilo C₁₋₂-O-, alquilo C₁₋₂-CO-, ciclopropil- o ciclopropil-O- puede estar sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CN; R² se selecciona entre el grupo de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, -CN y ciclopropil-, en los que cada uno de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CN; R³ es según se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₆-O-, oxetanil-O-, tetrahydrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- en los que dichos alquilo C₁₋₆-O-, oxetanil-O-, tetrahydrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, alquilo C₁₋₄- y alquilo C₁₋₆-O-; R⁴ es hidrógeno; o R³ y R⁴ junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos pueden formar un grupo oxetan-, tetrahydrofuran-, tetrahidropiran- o dioxolan-, en los que 1 átomo de oxígeno está unido directamente al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que está unido R³ en la fórmula general (I); en los que dicho grupo oxetan-, tetrahydrofuran-, tetrahidropiran- o dioxolan- puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, alquilo C₁₋₃-, ciclopropil-, alquilo C₁₋₃-O y ciclopropil-O-; R⁵ es hidrógeno; R⁶ se selecciona entre el grupo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄-SO₂-, cicloalquilo C₃₋₆-SO₂- y -CN; R⁷ es hidrógeno.

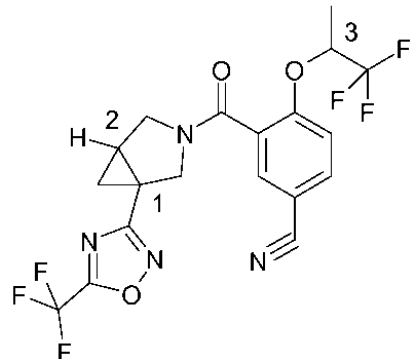
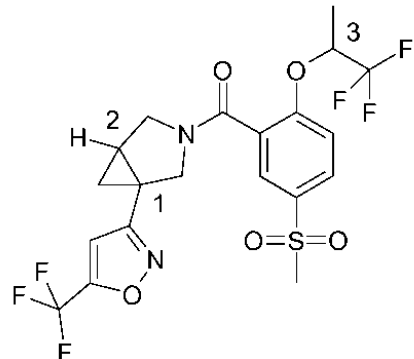
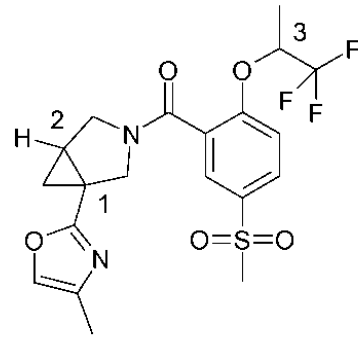
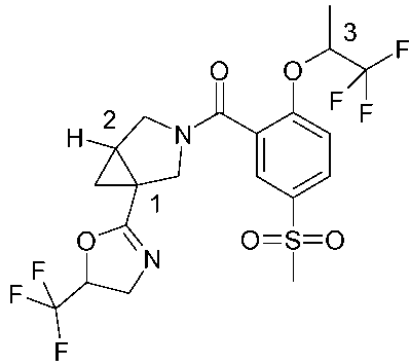
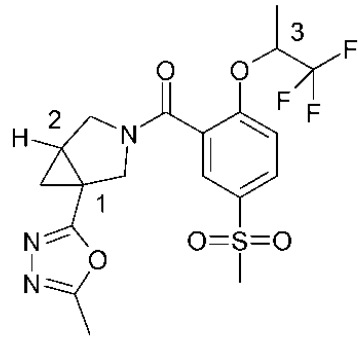
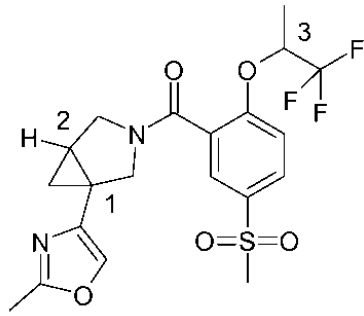
4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

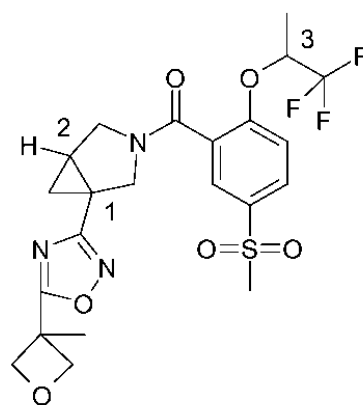
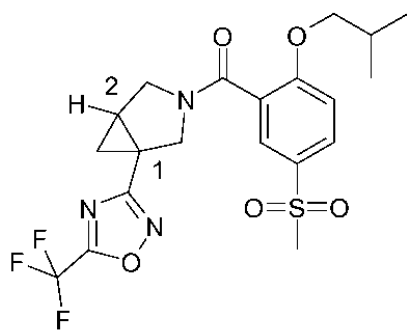
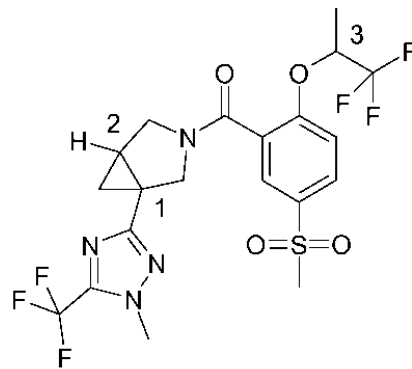
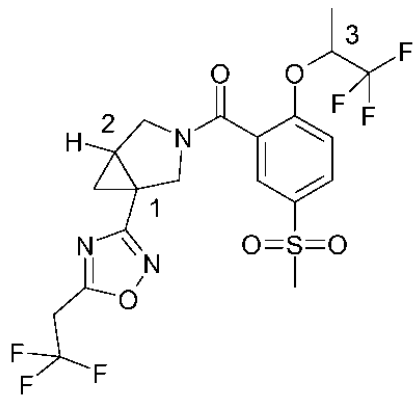
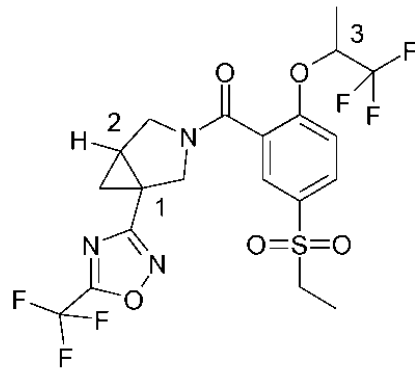
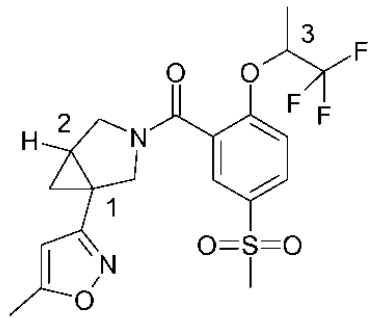
- R¹ es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que se selecciona entre el grupo de oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, en los que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de alquilo C₁₋₂-, alquilo C₁₋₂-O-, ciclopropil-, ciclopropil-O- y en el caso de sea un sustituyente de un átomo de nitrógeno de un anillo, se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₂- y alquilo C₁₋₂-CO-, y en los que cada uno de dichos sustituyentes alquilo C₁₋₂-, alquilo C₁₋₂-O-, alquilo C₁₋₂-CO-, ciclopropil- o ciclopropil-O- puede estar sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CN;
- R² es hidrógeno o metilo;
- R³ es según se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₆-O-, oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- en los que dicho alquilo C₁₋₆-O-, oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, alquilo C₁₋₄- y alquilo C₁₋₆-O-;
- R⁴ es hidrógeno;
- o R³ y R⁴ junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos pueden formar un grupo oxetan-, tetrahidrofuran-, tetrahidropiran- o dioxolan-, en los que 1 átomo de oxígeno está unido directamente al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que está unido R³ en la fórmula general (I); en los que dicho grupo oxetan-, tetrahidrofuran-, tetrahidropiran- o dioxolan- puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, alquilo C₁₋₃-, ciclopropil-, alquilo C₁₋₃-O- y ciclopropil-O-;
- R⁵ es hidrógeno;
- R⁶ se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₄-SO₂- y -CN;
- R⁷ es hidrógeno.
5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que se selecciona entre el grupo de oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, en los que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de alquilo C₁₋₂-, alquilo C₁₋₂-O-, ciclopropil-, ciclopropil-O- y en el caso de que un sustituyente esté unido a un átomo de nitrógeno de un anillo, dicho sustituyente se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₂- y alquilo C₁₋₂-CO-, y en los que cada uno de dichos sustituyentes alquilo C₁₋₂-, alquilo C₁₋₂-O-, alquilo C₁₋₂-CO-, ciclopropil- o ciclopropil-O- puede estar sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CN;
- R² es hidrógeno o metilo;
- R³ se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₃-O-, oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- en los que dicho alquilo C₁₋₃-O-, oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor y -CF₃;
- R⁴ es hidrógeno;
- R⁵ es hidrógeno;
- R⁶ se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₄-SO₂- y -CN;
- R⁷ es hidrógeno.
6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que se selecciona entre el grupo de oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, en los que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de alquilo C₁₋₂-, alquilo C₁₋₂-O-, ciclopropil-, ciclopropil-O- y en el caso de que un sustituyente esté unido a un átomo de nitrógeno de un anillo, dicho sustituyente se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₂- y alquilo C₁₋₂-CO-, y en los que cada uno de dichos sustituyentes alquilo C₁₋₂-, alquilo C₁₋₂-O-, alquilo C₁₋₂-CO-, ciclopropil- o ciclopropil-O- puede estar sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CN;
- R² es hidrógeno;
- R³ se selecciona entre el grupo de R-1,1,1-trifluoro-2-etoxi y S-1,1,1-trifluoro-2-etoxi; R⁴ es hidrógeno;
- R⁵ es hidrógeno;
- R⁶ se selecciona entre el grupo de alquilo C₁₋₄-SO₂- y -CN;
- R⁷ es hidrógeno.
7. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula

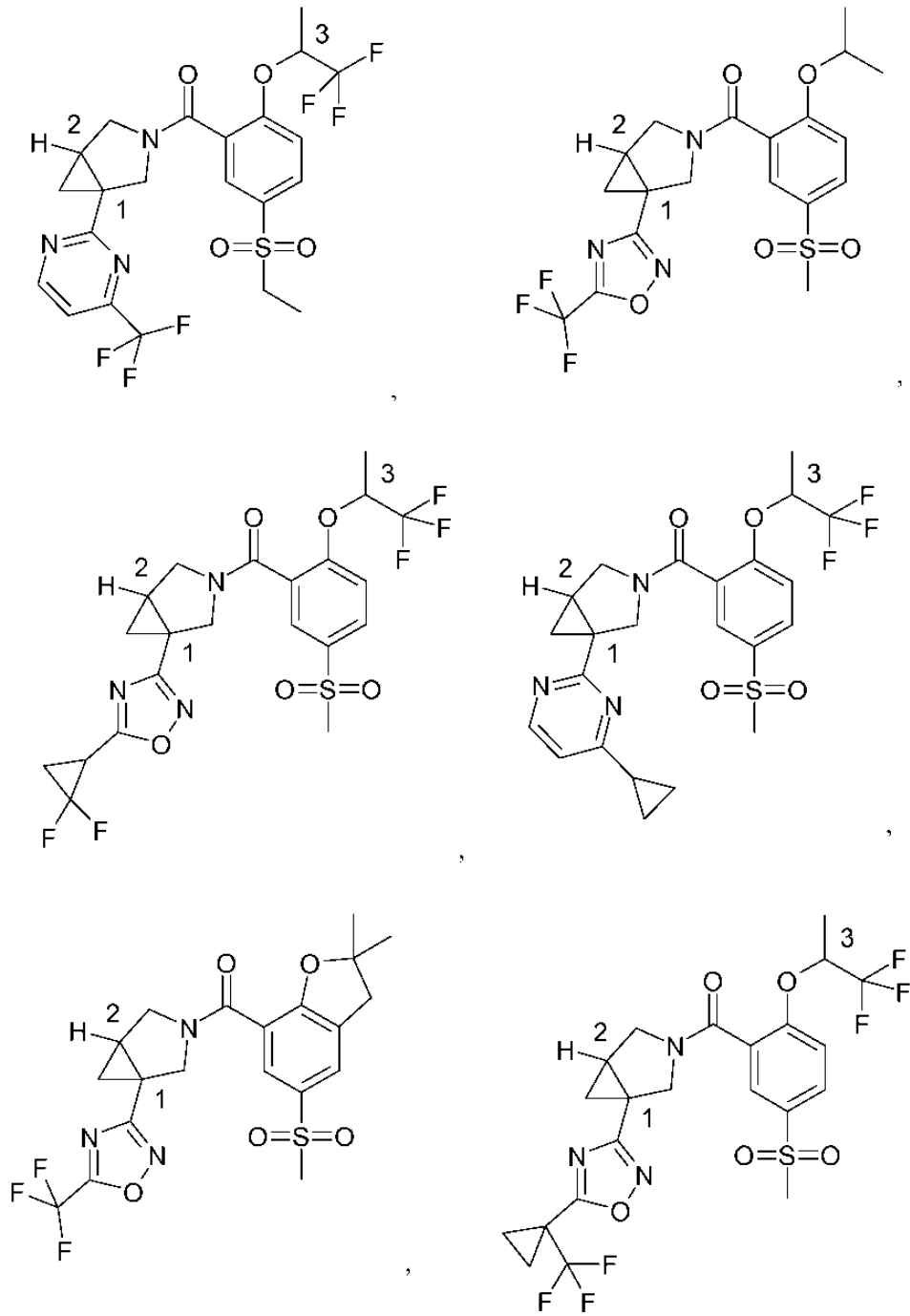


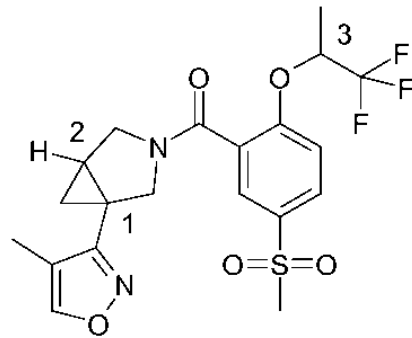
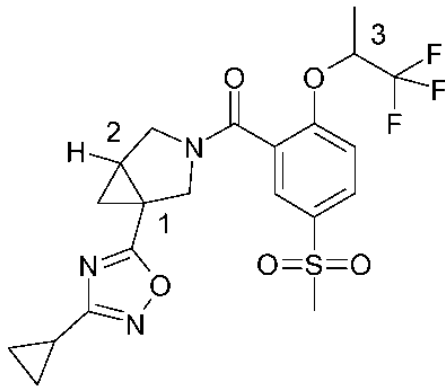
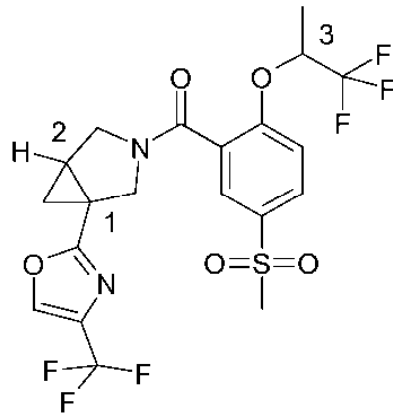
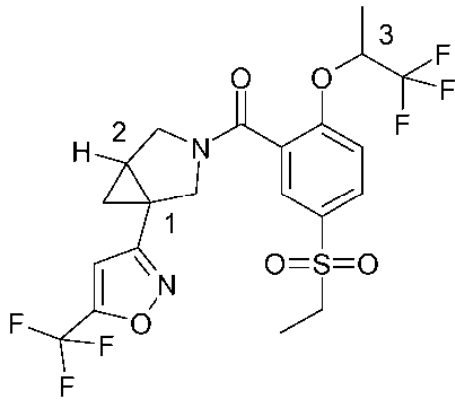
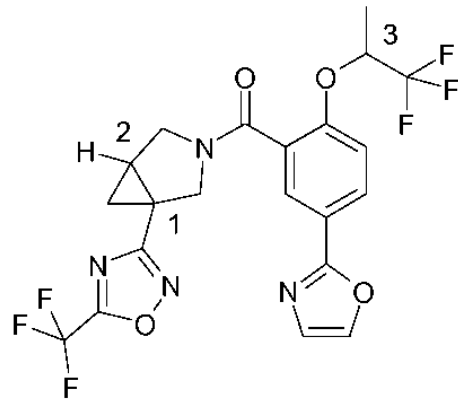
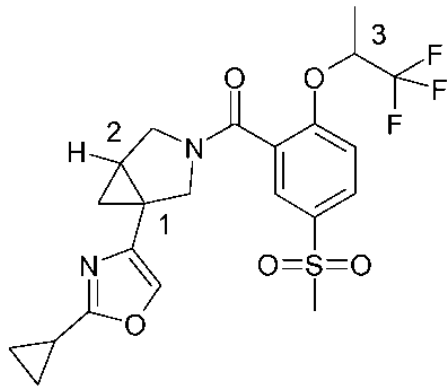


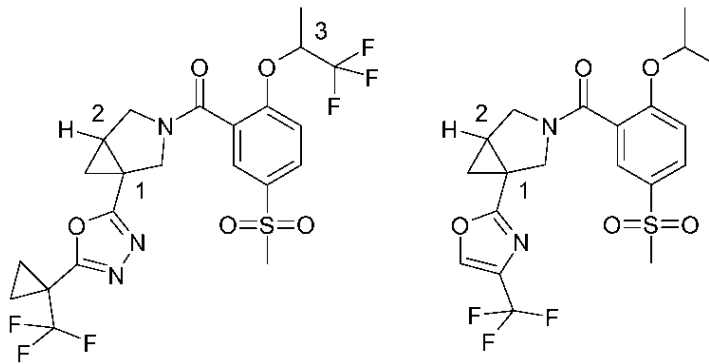
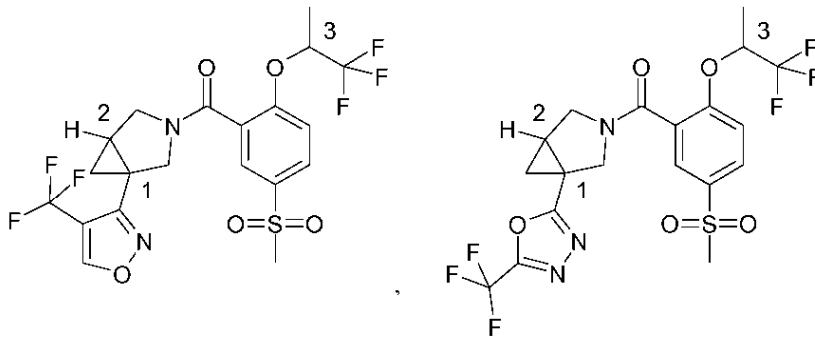
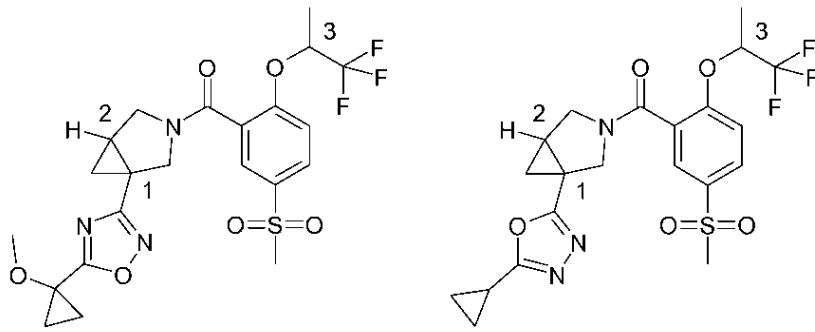


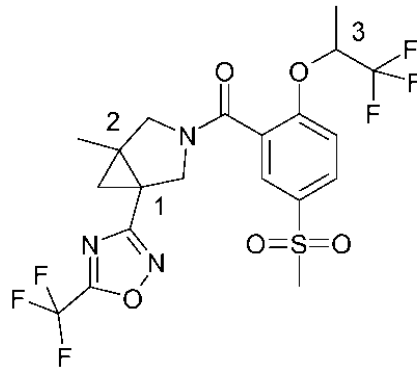
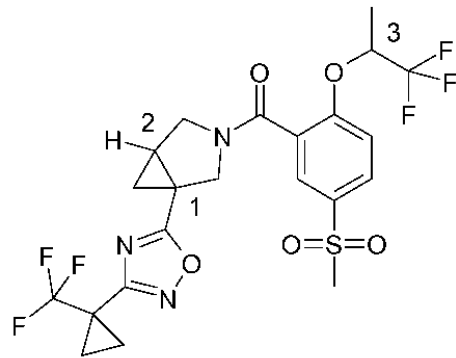
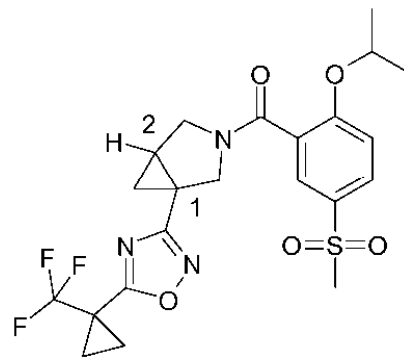
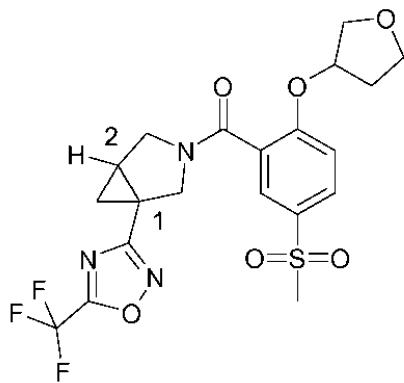
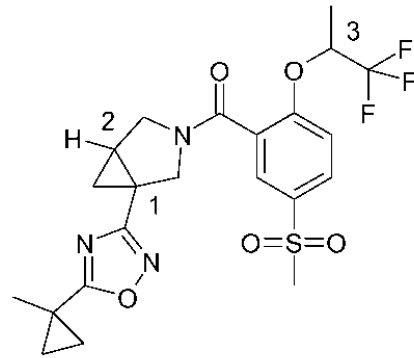
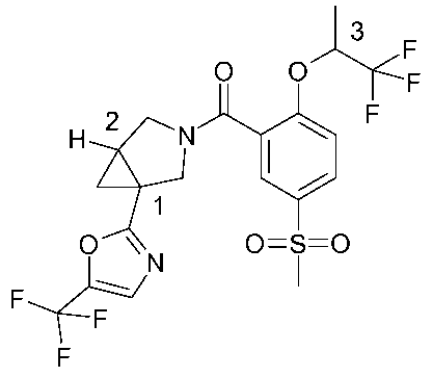


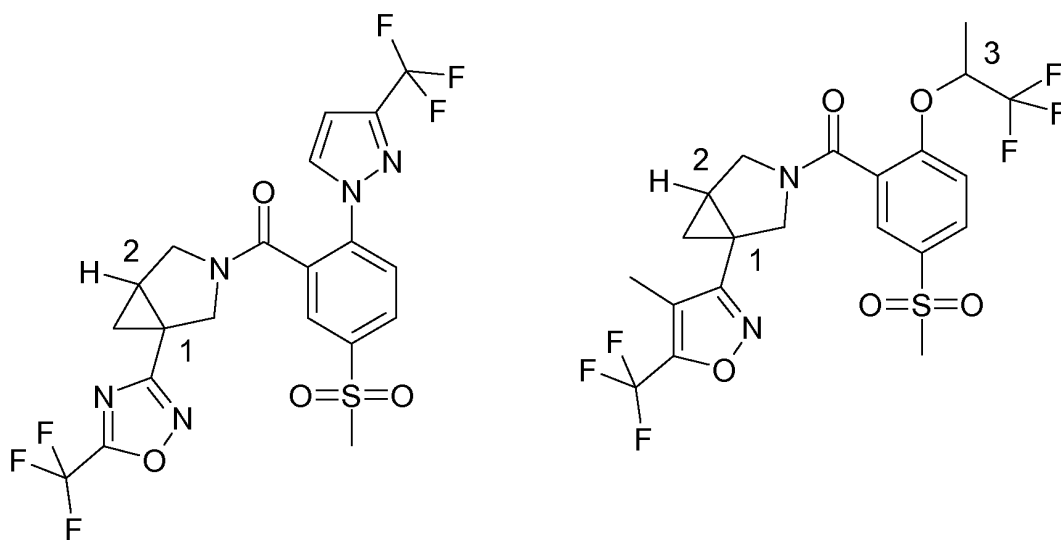




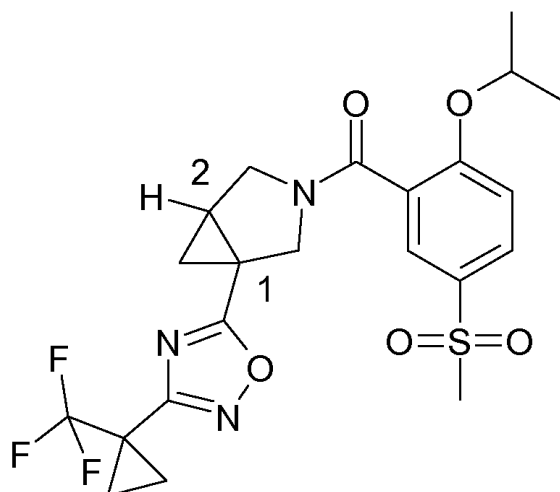








o



,

5 en los que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 10 el estereoisómero con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 el estereoisómero con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 el estereoisómero con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 el estereoisómero con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 15 en los que, en cada uno de dichos estereoisómeros, el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está siempre en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1;

o una mezcla de dos o más de los anteriores estereoisómeros.

20 8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en el que la configuración absoluta en R¹ es R.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en el que la configuración absoluta en R¹ es S.

25 10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9, en el que los compuestos están en forma de una sal.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, en el que los compuestos

están en forma de un solvato.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en, o para su uso como, un medicamento, en el que el uso del medicamento, o el medicamento, es para un método terapéutico o profiláctico

- (a) para el tratamiento de una enfermedad del SNC, cuyo tratamiento es accesible mediante la inhibición de GlyT1,
- (b) para el tratamiento de una enfermedad que es accesible mediante la inhibición de GlyT1,
- (c) para el tratamiento, la mejora o la prevención de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, psicosis y deterioros cognitivos relacionados con la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer y trastornos psiquiátricos;
- (d) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o del deterioro cognitivo relacionado con la enfermedad de Alzheimer,
- (e) para el tratamiento de la esquizofrenia o del deterioro cognitivo relacionado con la esquizofrenia,
- (f) para el tratamiento de psicosis.

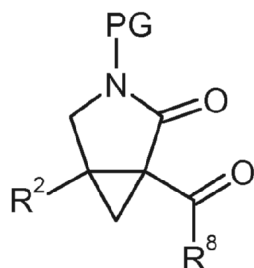
13. Composición farmacéutica o medicamento que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

14. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para el uso según se define en la reivindicación 12.

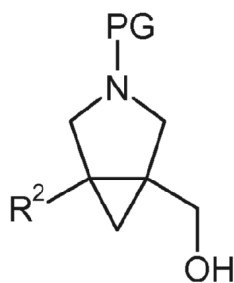
15. Combinación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 con otro agente activo, que

- (a) es útil para el tratamiento terapéutico de una enfermedad o de una afección según se define en la reivindicación 12 en (a) o en (b) o en (c) o en (d) o en (e) o en (f) o
- (b) es útil para el tratamiento profiláctico de una afección o de una enfermedad según se define en la reivindicación 12 en (a) o en (b) o en (c) o en (d) o en (e) o en (f) o
- (c) es útil para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o de una enfermedad según se define en la reivindicación 12 en (a) o en (b) o en (c) o en (d) o en (e) o en (f).

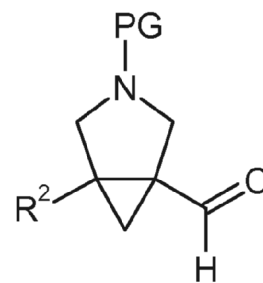
16. Un compuesto de fórmula general (II), (III), (IV), (V) o (VI):



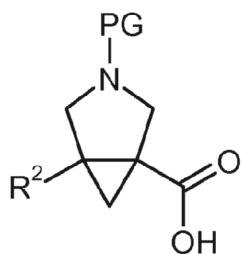
fórmula general (II)



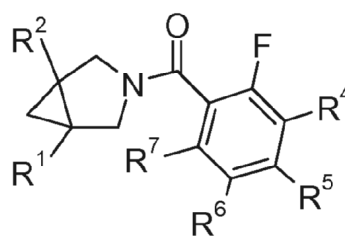
fórmula general (III)



fórmula general (IV)



fórmula general (V)



fórmula general (VI)

en los que en cada una de esas fórmulas independientes

- R¹, R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ tienen los significados como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,
- R² en las fórmulas generales (II) hasta (V) se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-O-, -CN y cicloalquilo C₃₋₆-,
- R² en la fórmula general (VI) se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-O-,

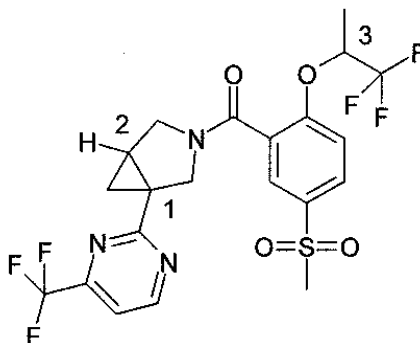
-CN y cicloalquilo C₃₋₆,

en los que cada uno de dichos grupos alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-O- y cicloalquilo C₃₋₆- puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CN;

R⁸ es alquilo C₁₋₄-O-, opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí entre el grupo de flúor, cloro, bromo, -CN, alquilo C₁₋₄-O-, alquilo C₁₋₄-, fenilo y bencilo, en los que fenilo y bencilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí entre el grupo de flúor, cloro, bromo, -CN, alquilo C₁₋₄-O-, alquilo C₁₋₄-; y

PG se selecciona entre el grupo que consiste en terc-butoxicarbonil-, 9-fluorenilmetoxicarbonil-, bencil-, 2,4-dimetoxibencil-.

17. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



15 en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

el estereoisómero con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;

20 el estereoisómero con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;

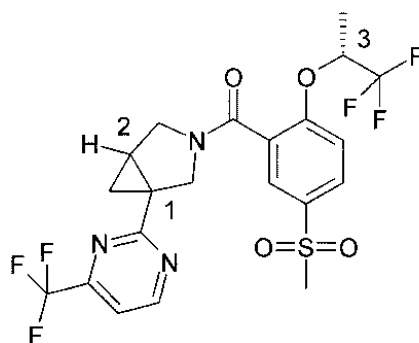
el estereoisómero con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;

el estereoisómero con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;

25 en los que, en cada uno de dichos estereoisómeros, el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1;

o una mezcla de dos o más de los anteriores estereoisómeros.

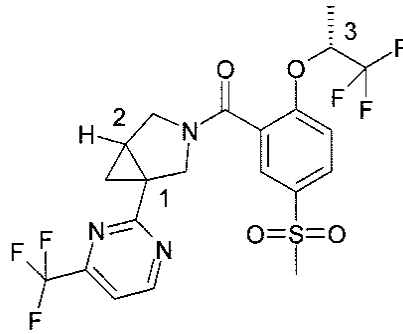
18. Un compuesto según la reivindicación 1, de las fórmulas



30 con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;

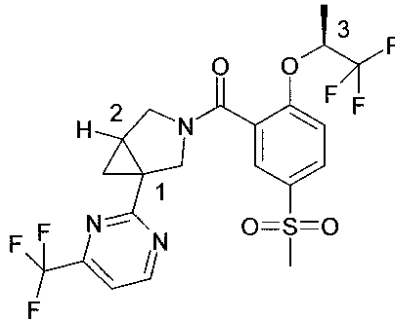
en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

35 19. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



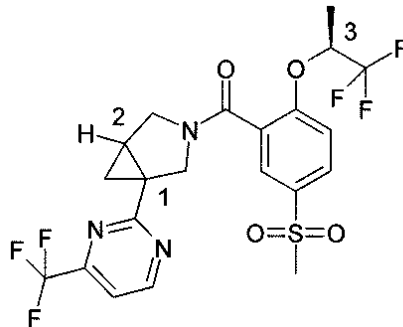
- 5 con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

20. Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula



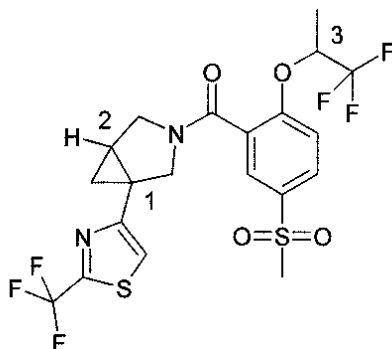
- 10 con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

21. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



- 15 con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

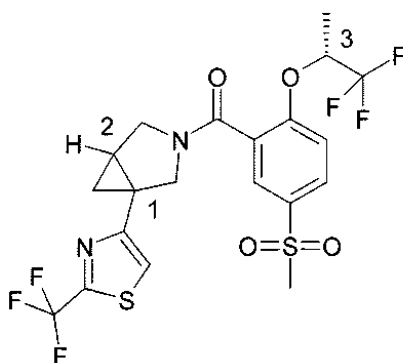
20 22. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

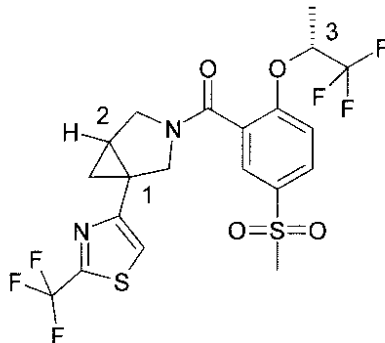
- 5 los estereoisómeros con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 el estereoisómero con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 10 el estereoisómero con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3
 el estereoisómero con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 15 en los que, en cada uno de dichos estereoisómeros, el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 o una mezcla de dos o más de los anteriores estereoisómeros.

23. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



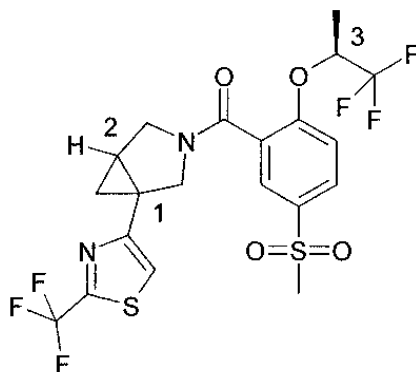
- 20 con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

24. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



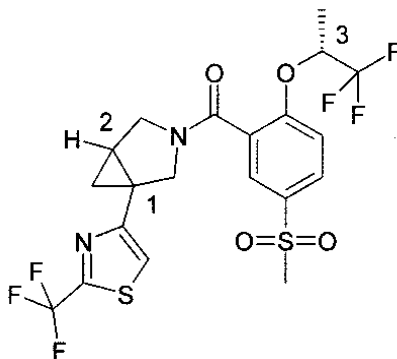
- 25 con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

25. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



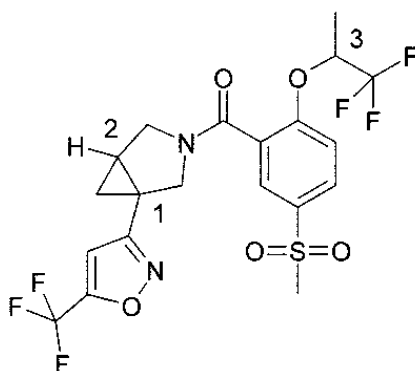
- 5 con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

26. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



- 10 con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

15 27. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



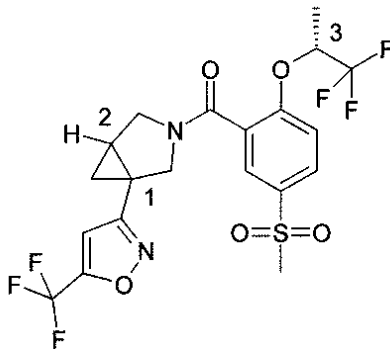
en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 20 el estereoisómero con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 el estereoisómero con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3,
 los estereoisómeros con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 25 el estereoisómero con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;

configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3 en los que, en cada uno de dichos estereoisómeros, el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1; o una mezcla de dos o más de los anteriores estereoisómeros.

5

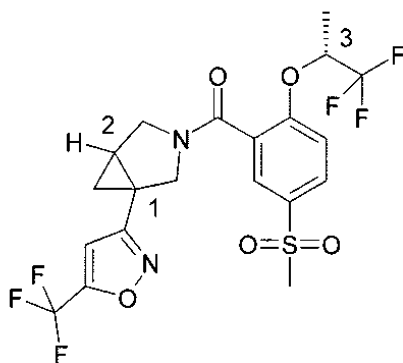
28. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



10

con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número la en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

29. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula

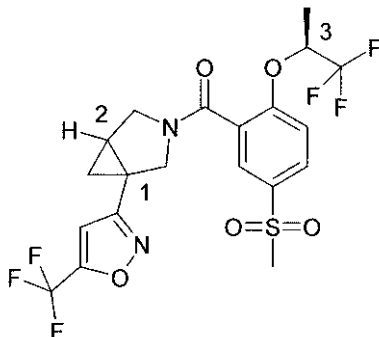


15

con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1; en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

20

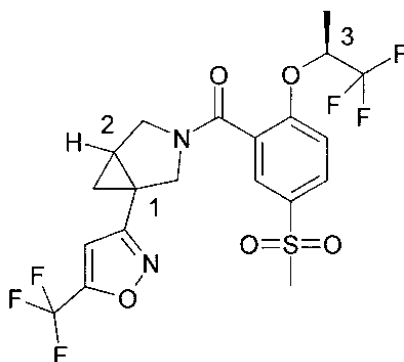
30. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



25

con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1; en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

31. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula

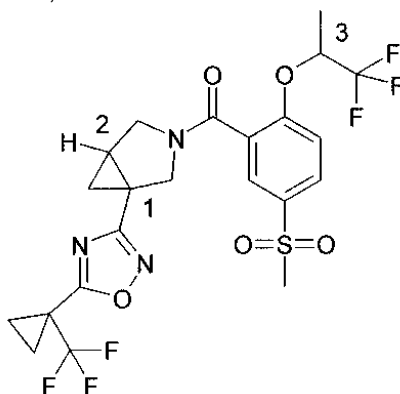


con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1:

en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

5

32. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



10 en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

el estereoisómero con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;

el estereoisómero con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;

15

el estereoisómero con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;

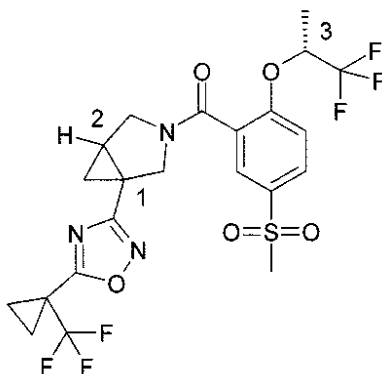
el estereoisómero con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;

20

en los que, en cada uno de dichos estereoisómeros, el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1;

o una mezcla de dos o más de los anteriores estereoisómeros.

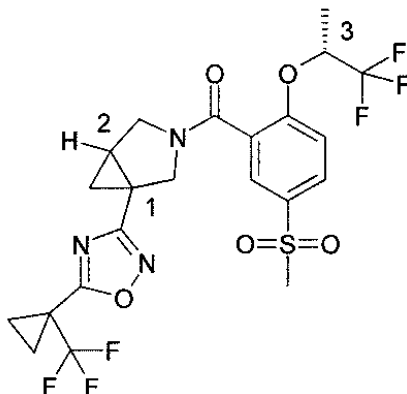
33. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



25

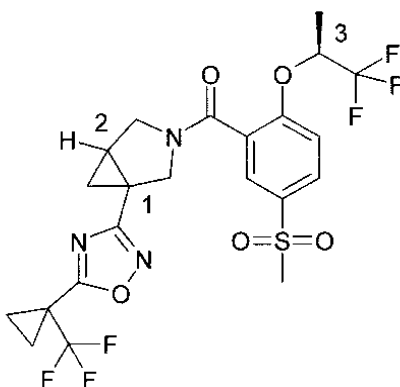
con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

5 34. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



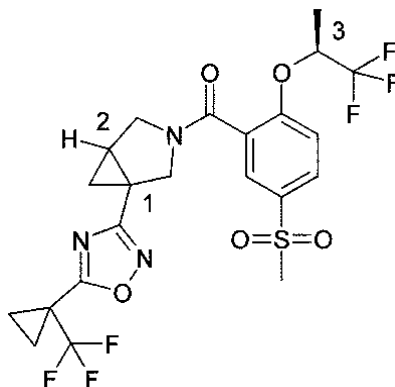
10 con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

35. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



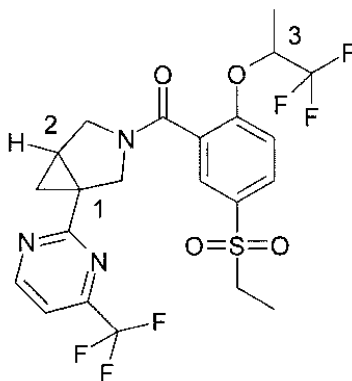
15 con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

36. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



20 con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

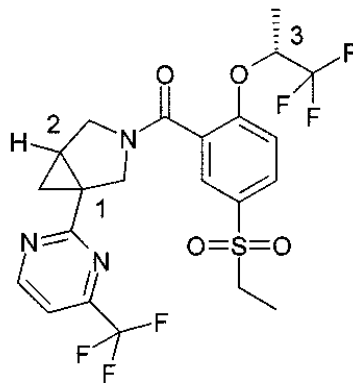
37. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

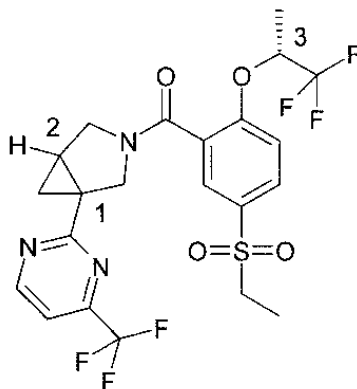
- 5 el estereoisómero con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 el estereoisómero con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 10 el estereoisómero con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 el estereoisómero con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 15 en los que, en cada uno de dichos estereoisómeros, el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 o una mezcla de dos o más de los anteriores estereoisómeros.

38. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



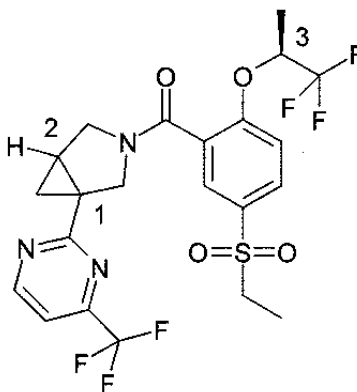
- 20 con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

25 39. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



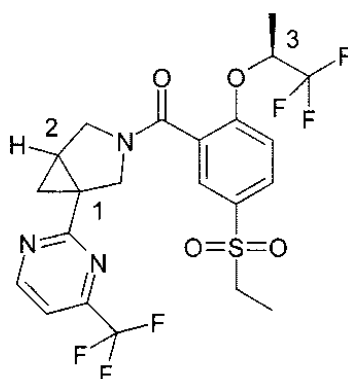
- 5 con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

40. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



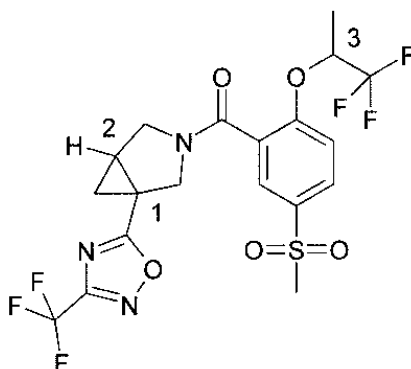
- 10 con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

41. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



- 15 con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

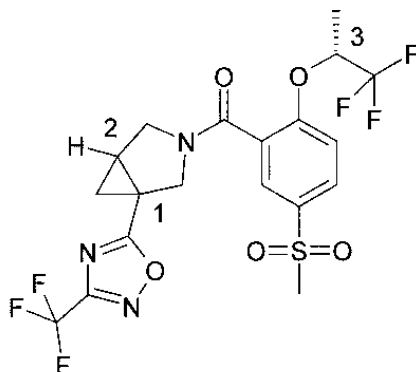
20 42. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

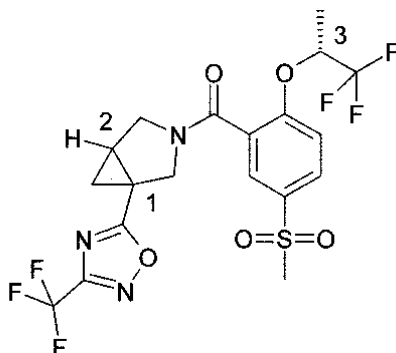
- 5 el estereoisómero con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 el estereoisómero con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 10 el estereoisómero con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 el estereoisómero con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 en los que, en cada uno de dichos estereoisómeros, el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 15 o una mezcla de dos o más de los anteriores estereoisómeros.

43. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



- 20 con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

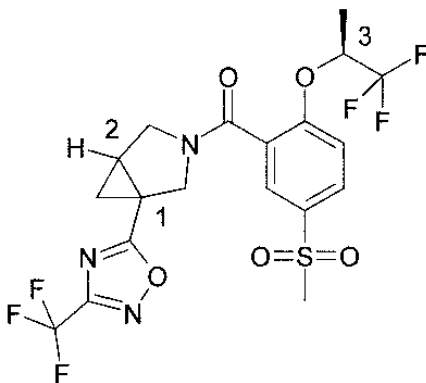
44. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



25

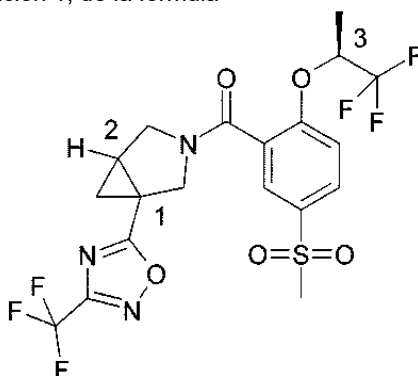
con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

5 45. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



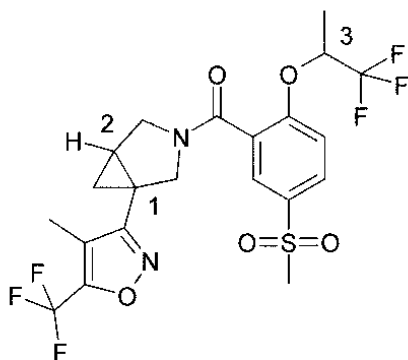
10 con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1;

46. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



15 con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

47. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula

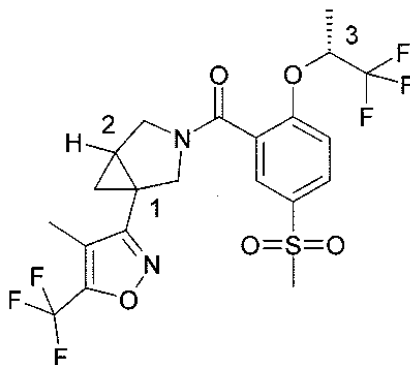


20 en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

25 el estereoisómero con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3:

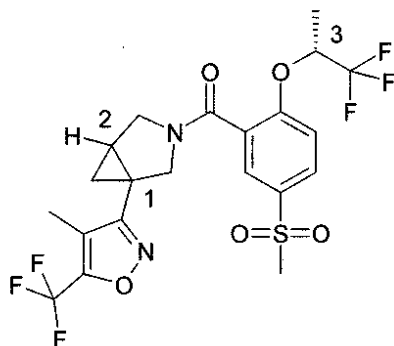
el estereoisómero con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 el estereoisómero con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 el estereoisómero con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1 y la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 3;
 en los que, en cada uno de dichos estereoisómeros, el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 o una mezcla de dos o más de los anteriores estereoisómeros.

48. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



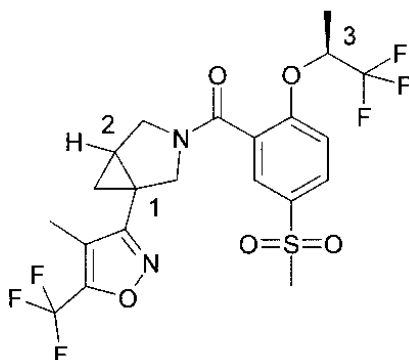
con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

49. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



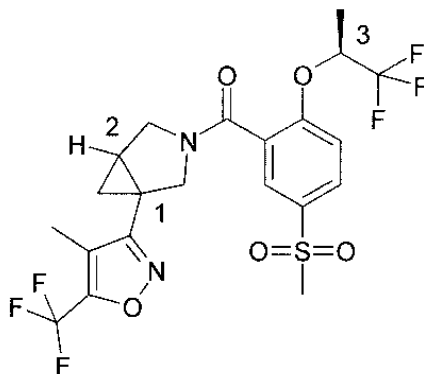
con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
 en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

50. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



con la configuración R en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

5 51. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula



con la configuración S en el átomo de carbono quiral indicado por el número 1;
en el que el átomo de carbono quiral indicado por el número 2 está en la configuración syn con respecto al átomo de carbono quiral indicado por el número 1.

10