

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 996**

51 Int. Cl.:

C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 263/58 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2014 PCT/EP2014/061229**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14195231**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2014 E 14727487 (2)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 3004084**

54 Título: **Benzoxazoles sustituidos**

30 Prioridad:

03.06.2013 EP 13170208

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.07.2017

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**ALLERHEILIGEN, SWEN;
BUCHMÜLLER, ANJA;
ENGEL, KAREN;
GERDES, CHRISTOPH;
GERICKE, KERSTEN MATTHIAS;
GERISCH, MICHAEL;
HEITMEIER, STEFAN;
HILLISCH, ALEXANDER;
KINZEL, TOM;
LIENAU, PHILIP;
RIEDL, BERND;
RÖHRIG, SUSANNE;
SCHMIDT, MARTINA VICTORIA;
STRASSBURGER, JULIA y
TERSTEEGEN, ADRIAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 624 996 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

Benzoxazoles sustituidos

5 La invención se refiere a benzoxazoles sustituidos y a procedimientos para su preparación y a su uso para preparar medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular de trastornos cardiovasculares, preferentemente de trastornos trombóticos o tromboembólicos.

10 La coagulación sanguínea es un mecanismo protector del organismo que ayuda a "sellar" defectos en la pared de los vasos sanguíneos de forma rápida y confiable. De este modo, la pérdida de sangre se puede evitar o mantener a un mínimo. La hemostasia después de la lesión de los vasos sanguíneos se efectúa principalmente mediante el sistema de coagulación en el cual se dispara la cascada enzimática de las reacciones complejas de las proteínas plasmáticas. En este proceso están involucrados numerosos factores de coagulación sanguínea, cada uno de los cuales convierte, mediante activación, respectivamente el próximo precursor inactivo a su forma activa. Al final de la cascada viene la conversión del fibrinógeno soluble en fibrina insoluble, dando por resultado la formación del coágulo sanguíneo. En la coagulación sanguínea, tradicionalmente se distinguen el sistema intrínseco y el sistema extrínseco, que finalizan en una ruta de reacción conjunta final. Aquí, los factores Xa y IIa (trombina) cumplen 15 funciones claves: El factor Xa envuelve las señales de las dos vías de coagulación dado que se forma tanto mediante el factor VIIa/*tissue factor* (ruta extrínseca) como mediante el complejo tenasa (ruta intrínseca) a través de la conversión del factor X. La serina proteasa Xa activada escinde la protrombina a trombina la cual, mediante una serie de reacciones, realiza la transducción de los impulsos desde la cascada hasta el estado de coagulación de la sangre: La trombina escinde directamente el fibrinógeno a fibrina. Activa el factor XIII, necesario para la 20 estabilización del coágulo de fibrina, al factor XIIIa. Además, la trombina es un potente disparador de agregación plaquetaria (mediante la activación PAR-1), la cual además contribuye de forma considerable a la hemostasia. Mediante la activación de TAFI (inhibidor de fibrinólisis activable por trombina) a TAFIa, la trombina en un complejo con trombomodulina inhibe la disolución del coágulo. La activación de los factores V y VIII conduce a la potenciación de la producción de trombina y de este modo a su vez a la amplificación de la reacción de coagulación.

25 Además de la trombina libre en la sangre, también se conocen las formas ligadas: Durante la formación de un coágulo de fibrina, la trombina y la protrombinasa (factor Xa en un complejo) se unen al esqueleto de la fibrina. Estas moléculas enzimáticas todavía están activas y no pueden ser inhibidas por la antitrombina III endógena. Así, de esta manera, los coágulos tienen todavía un potencial procoagulador general.

30 Además, la trombina, en particular mediante la activación de los receptores PAR-1 sobre las células endoteliales, también está involucrada en los procesos inflamatorios, lo que, en interacción con el sistema de coagulación, acelera ambos procesos.

35 La activación no controlada del sistema de coagulación o la inhibición defectuosa de los procesos de activación pueden conducir a la formación de trombosis locales o embolias en los vasos (arterias, venas, vasos linfáticos) o cavidades cardíacas. Además, la hipercoagulación sistémica puede conducir a la amplia formación de trombos y finalmente a la coagulopatía de consumo en el contexto de una coagulación intravasal diseminada. Las complicaciones tromboembólicas además se encuentran en las anemias hemolíticas microangiopáticas, en los sistemas circulatorios extracorpóreos, tales como hemodiálisis, y además en las prótesis valvulares y endoprótesis vasculares.

40 En el curso de muchos trastornos cardiovasculares y metabólicos, debido a los factores sistémicos tales como por ejemplo hiperlipidemia, diabetes o tabaquismo, debido a cambios en el flujo sanguíneo con estasis, tal como por ejemplo en la fibrilación auricular, o debido a cambios patológicos en las paredes de los vasos, por ejemplo, disfunciones endoteliales o aterosclerosis, hay una creciente tendencia a la activación de la coagulación y activación de trombocitos la cual, mediante la formación de trombos ricos en fibrina y plaquetas, pueden conducir a trastornos tromboembólicos y complicaciones trombóticas con enfermedades potencialmente mortales. Por consiguiente, los 45 trastornos tromboembólicos pertenecen ahora como antes a las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países industrializados [Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, 5ª edición, 1997, W.B. Saunders Company, Filadelfia].

50 Los anticoagulantes conocidos por la técnica anterior, es decir sustancias para inhibir o evitar la coagulación sanguínea, tienen varias desventajas. En el tratamiento y la profilaxis de trastornos tromboembólicos, en primer lugar se hace uso de heparina la cual se administra de forma parenteral o subcutánea. Debido a las propiedades farmacocinéticas más favorables, se da creciente preferencia en estos días a la heparina de bajo peso molecular; sin embargo, las desventajas conocidas descritas en la presente memoria que se encuentran más adelante en el tratamiento con heparina no se pueden evitar de esta manera tampoco. De este modo, la heparina es ineficaz por 55 vía oral y solo tiene una vida media comparativamente corta. Además, hay un alto riesgo de hemorragia, en particular pueden ser hemorragias cerebrales, y hemorragias en el tracto gastrointestinal, y puede haber trombopenia, alopecia por medicamentos u osteoporosis [Psychembel, Klinisches Wörterbuch, 257ª edición, 1994, Walter de Gruyter Verlag, página 610, entrada "Heparin"; Römpf Lexikon Chemie, versión 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, entrada "Heparin"]. Las heparinas de bajo peso molecular tienen una probabilidad más baja de conducir al desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina, sin embargo, igualmente solo se pueden

administrar por vía subcutánea. Esto además se aplica al fondaparinux, un inhibidor del factor Xa selectivo producido de forma sintética con una vida media larga.

Una segunda clase de anticoagulantes son los antagonistas de la vitamina K. Estos incluyen, por ejemplo, 1,3-indandionas y sobre todo sin embargo compuestos tales como warfarina, fenprocumona, dicumarol y otros derivados de cumarina que inhiben de forma no selectiva la síntesis de varios productos de ciertos factores de coagulación dependientes de la vitamina K en el hígado. Debido al mecanismo de acción, el inicio de la acción es muy lento (latencia al inicio de acción de 36 a 48 horas). Los compuestos se pueden administrar por vía oral, sin embargo, debido al alto riesgo de hemorragia y al estrecho índice terapéutico, se requiere un ajuste individual complicado y control del paciente [J. Hirsh, J. Dalen, D.R. Anderson et al., "Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range" *Chest* 2001, 119, 8S-21S; J. Ansell, J. Hirsh, J. Dalen et al., "Managing oral anticoagulant therapy" *Chest* 2001, 119, 22S-38S; P.S. Wells, A.M. Holbrook, N.R. Crowther et al., "Interactions of warfarin with drugs and food" *Ann. Intern. Med.* 1994, 121, 676-683]. Además, se han descrito otros efectos secundarios tales como problemas gastrointestinales, pérdida de cabello y necrosis cutáneas.

Enfoques más recientes para anticoagulantes orales están en varias fases de evaluación clínica o en uso clínico; sin embargo, también han demostrado desventajas tales como, por ejemplo, biodisponibilidad muy variable, daño hepático y complicaciones hemorrágicas, en particular en pacientes con los riñones dañados.

Para los medicamentos antitrombóticos, el espectro terapéutico es de importancia: La distancia entre la dosis activa de forma terapéutica para la inhibición de la coagulación y la dosis con la que se pueden producir hemorragias debe ser tan grande como sea posible de modo que la actividad terapéutica máxima se obtenga a un perfil de mínimo riesgo.

En particular en enfermedades terapéuticas con trombos ya presentes, puede ser ventajoso inhibir además el factor IIa presente en el trombo, y de este modo promover una degradación más rápida del trombo. Por ejemplo, mediante el uso de argatroban o hirudina como inhibidores de FIIa, se ha demostrado el efecto ventajoso de la inhibición de FIIa en un trombo existente solos o en presencia del activador tisular del plasminógeno (tPA) en varios modelos *in vitro* e *in vivo*.

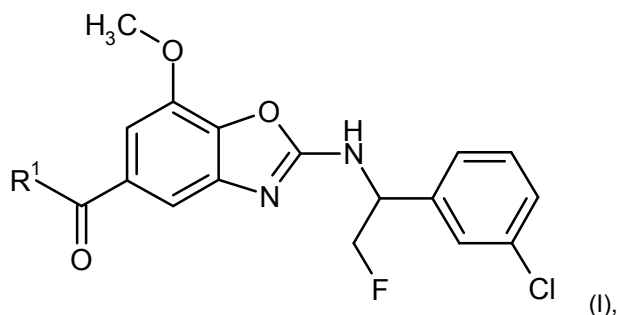
Por consiguiente, es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos novedosos como inhibidores de trombina para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, en particular de trastornos trombóticos o tromboembólicos, en humanos y animales, compuestos que tienen un espectro terapéutico amplio y buen comportamiento farmacocinético.

El documento WO 98/37075 describe entre otros derivados de benzoxazol con un sustituyente amidino-bencilamino como inhibidores de trombina. Los inhibidores de trombina amino sustituidos tienen una vida media corta y baja biodisponibilidad oral. Como tal, los compuestos solo son adecuados para la administración parenteral y, cuando se administran por vía oral, deben ser empleados como profármacos (A. Casimiro-García, D. A. Dudley, R. J. Heemstra, K. J. Filipski, C. F. Bigge, J. J. Edmunds, *Expert Opin. Ther. Patents* 2006, 16(2), 119-145).

El documento WO 2007/140982 describe el uso de benzoxazoles como inhibidores de trombina.

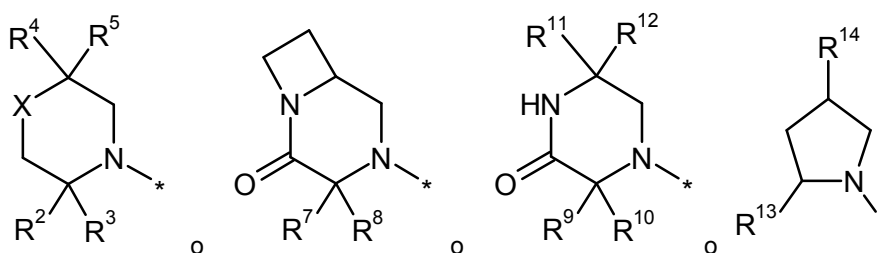
El documento EP-A 0 535 521 describe el uso de benzoxazoles como inhibidores de la biosíntesis de leucotrieno para el tratamiento de trastornos inflamatorios.

Son objeto de la invención compuestos de la fórmula



en la cual

R¹ representa un grupo de la fórmula



en la que
X

* es el punto de unión al grupo carbonilo,
representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o CH-R⁶,
en el que

- 5 R² R⁶ representa hidróxi,
representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo,
en el que alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo
constituido por hidróxi, metoxi, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, metilsulfonilo,
difluorometoxi y trifluorometoxi,
10 o
en el que alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes flúor,
R³ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
o R² y R³ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo, anillo de
ciclobutilo o anillo de ciclopentilo,
15 en el que el anillo de ciclobutilo y el anillo de ciclopentilo pueden estar sustituidos con un
sustituyente hidróxi,
R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆,
en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidróxi,
R⁵ representa alquilo C₁-C₄,
20 o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo, anillo de
ciclobutilo o anillo de ciclopentilo,
en el que el anillo de ciclobutilo y el anillo de ciclopentilo pueden estar sustituidos con un
sustituyente hidróxi,
25 R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆,
en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidróxi o ciano,
o
en el que alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,
R⁸ representa hidrógeno,
R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆,
30 en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidróxi o ciano,
o
en el que alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,
R¹⁰ representa hidrógeno,
R¹¹ representa alquilo C₁-C₄,
35 en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidróxi,
R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo, anillo de
ciclobutilo o anillo de ciclopentilo,
40 en el que el anillo de ciclobutilo y el anillo de ciclopentilo pueden estar sustituidos con un
sustituyente hidróxi,
R¹³ representa hidroximetilo o hidroxietilo,
R¹⁴ representa metoxi o etoxi,

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

45 Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de
las sales de los mismos, y además los compuestos comprendidos en la fórmula (I) y que se especifican de aquí en
adelante como ejemplos de realización, y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos en la medida que
los compuestos comprendidos en la fórmula (I) y que se especifican de aquí en adelante no sean ya sales, solvatos
y solvatos de las sales.

50 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden, dependiendo de su estructura, existir en diferentes formas
estequiométricas, es decir, en la forma de isómeros configuracionales o además opcionalmente como isómeros
conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquéllos en el caso de atropisómeros). La presente
invención, por lo tanto, abarca los enantiómeros y diastereómeros, y las respectivas mezclas de los mismos. Los
constituyentes estereoisoméricamente uniformes se pueden aislar de estas mezclas de enantiómeros y/o
diastereómeros de manera conocida; preferentemente se usan procedimientos de cromatografía para esto, en

particular la cromatografía HPLC sobre una fase acquiral o quiral.

Si los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentarse en formas tautoméricas, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

5 La presente invención además abarca todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende en esta memoria descriptiva que significa un compuesto en el cual al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención ha sido intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente que la masa atómica que usualmente o predominantemente se produce en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en un compuesto de acuerdo con la invención son aquéllos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I . Las variantes isotópicas particulares de un compuesto de acuerdo con la invención, especialmente aquéllos en los cuales se han incorporado uno o más isótopos radioactivos, pueden ser beneficiosos, por ejemplo, para el análisis del mecanismo de acción o de la distribución del principio activo en el cuerpo; debido a la preparación y detección comparativamente fácil, especialmente los compuestos marcados con isótopos ^3H o ^{14}C son adecuados para este fin. Más aún, la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, puede conducir a ventajas terapéuticas particulares como consecuencia de mayor estabilidad metabólica del compuesto, tal como por ejemplo una extensión de la semivida en el cuerpo o una reducción en la dosis activa requerida; estas modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención pueden, por lo tanto, en algunos casos, constituir además una forma de realización preferente de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, así por ejemplo mediante los procedimientos que se describen a continuación y las instrucciones reproducidas en los ejemplos de realización, usando las correspondientes modificaciones isotópicas de los respectivos reactivos y/o compuestos de partida.

20 Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Sin embargo, además están comprendidas las sales que no son en sí mismas adecuadas para las aplicaciones farmacéuticas pero se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

25 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

30 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también incluyen sales de bases convencionales, como a modo de ejemplo y con preferencia las sales de metal alcalino (por ej., sales de sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (por ej., sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de carbono, como a modo de ejemplo y con preferencia etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, *N*-metilpiperidina y colina.

35 Como solvatos se designan en el contexto de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que, en estado sólido o líquido, forman un complejo por coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de los solvatos en la que la coordinación es con agua.

40 Además, la presente divulgación abarca todos los profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" incluye los compuestos que en sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos pero se convierten en compuestos de acuerdo con la invención mientras residen en el cuerpo (por ejemplo por vía metabólica o hidrolítica).

45 En el sentido de la presente invención, el término "tratamiento" o "que trata" incluye la inhibición, el retardo, la contención, el alivio, la atenuación, la restricción, la reducción, la supresión, el rechazo o la curación de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o el desarrollo, el curso o el avance de estos estados y/o los síntomas de estos estados. El término "terapia" se entiende aquí como sinónimo del término "tratamiento".

50 Los términos "prevención", "profilaxis" o "exclusión" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a la evitación o reducción del riesgo de contraer, experimentar, padecer o tener una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o problema de salud, o un desarrollo o avance de estos estados y/o los síntomas de estos estados.

55 El tratamiento o la prevención de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud puede ser parcial o completo.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, tienen el siguiente significado:

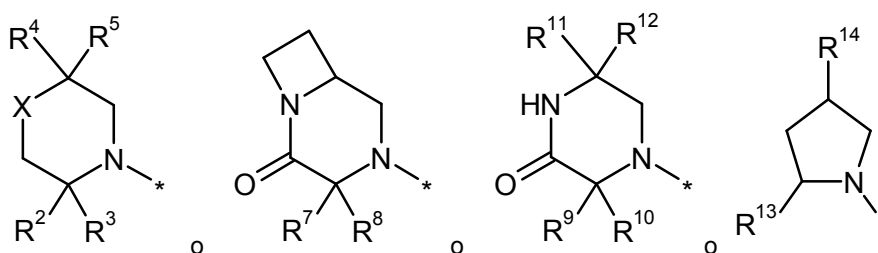
5 alquilo representa un radical alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, a modo de ejemplo y con preferencia representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, 1-metilpropilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, 1-etilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo.

Cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo monocíclico con 3 a 6 átomos de carbono, a modo de ejemplo y con preferencia se pueden mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo para cicloalquilo.

10 En las fórmulas del grupo que pueden representar R¹, el punto extremo de la línea marcada con * no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂ sino que es parte del enlace al átomo al cual está unido R¹.

Se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R¹ representa un grupo de la fórmula



15 en la que X * es el punto de unión al grupo carbonilo, representa un átomo de oxígeno o CH-R⁶, en el que

R⁶ representa hidroxilo,

20 R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo o hidroxicarbonilo, y

25 R³ o R² y R³ en el que cicloalquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo, representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄, junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclobutilo, en el que el anillo de ciclobutilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄, en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R⁵ representa alquilo C₁-C₄,

R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

R⁸ representa hidrógeno,

30 R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄, en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R¹⁰ representa hidrógeno,

R¹¹ y R¹² junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

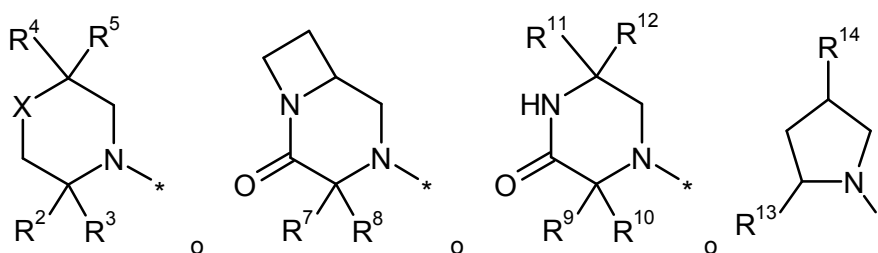
R¹³ representa hidroximetilo o hidroxietilo,

35 R¹⁴ representa metoxi o etoxi,

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

Se prefieren también compuestos de la fórmula (I) en la cual

R¹ representa un grupo de la fórmula

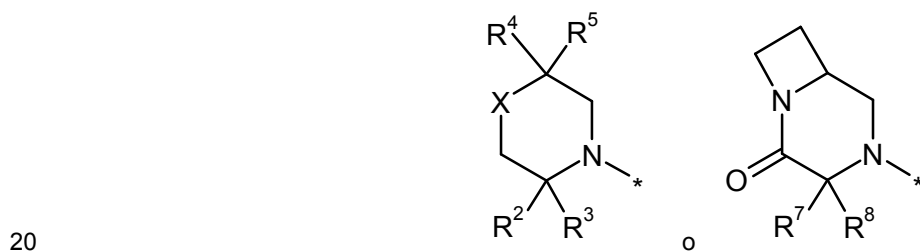


	en la que	* es el punto de unión al grupo carbonilo,
	X	representa un átomo de oxígeno,
	R ²	representa metilo o etilo
5	R ³ o R ² y R ³	en el que metilo y etilo están sustituidos con un sustituyente hidroxilo, representa hidrógeno, junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo, en el que el anillo de ciclobutilo está sustituido con un sustituyente hidroxilo,
	R ⁴	representa hidrógeno o metilo,
	R ⁵	representa metilo,
10	R ⁷ R ⁸	representa hidrógeno o metilo, representa hidrógeno,
	R ⁹	representa metilo,
	R ¹⁰	representa hidrógeno,
15	R ¹¹ y R ¹² R ¹³ R ¹⁴	junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo, representa hidroximetilo o hidroxietilo, representa etoxi,

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

Se prefieren también compuestos de la fórmula (I) en la cual

R¹ representa un grupo de la fórmula

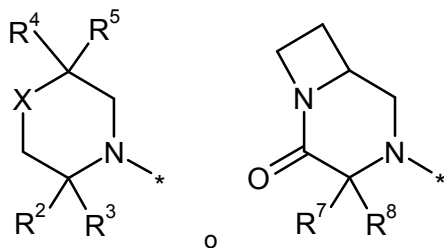


	en la que	* es el punto de unión al grupo carbonilo,
	X	representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o CH-R ⁶ , en el que
		R ⁶ representa hidroxilo,
25	R ²	representa hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₆ , cicloalquilo C ₃ -C ₆ o fenilo, en el que alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, metoxi, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, metilsulfonilo, difluorometoxi y trifluorometoxi, o
30	R ³ o R ² y R ³	en el que alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes flúor, representa hidrógeno o alquilo C ₁ -C ₄ , junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo, anillo de ciclobutilo o anillo de ciclopentilo, en el que el anillo de ciclobutilo y el anillo de ciclopentilo pueden estar sustituidos con un sustituyente hidroxilo,
35	R ⁴	representa hidrógeno o alquilo C ₁ -C ₆ , en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,
	R ⁵ o R ⁴ y R ⁵	representa alquilo C ₁ -C ₄ , junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo, anillo de ciclobutilo o anillo de ciclopentilo, en el que el anillo de ciclobutilo y el anillo de ciclopentilo pueden estar sustituidos con un sustituyente hidroxilo,
40	R ⁷	representa hidrógeno o alquilo C ₁ -C ₆ , en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo o ciano, o
45	R ⁸	en el que alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor, representa hidrógeno,

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

Se prefieren también compuestos de la fórmula (I) en la cual

R¹ representa un grupo de la fórmula



5 en la que X * es el punto de unión al grupo carbonilo, representa un átomo de oxígeno o CH-R⁶, en el que

R⁶ representa hidroxilo,

10 R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o cicloalquilo C₃-C₆, en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo o hidroxycarbonilo, y

15 R³ o R² y R³ en el que cicloalquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo, representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄, junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclobutilo, en el que el anillo de ciclobutilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄, en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R⁵ representa alquilo C₁-C₄,

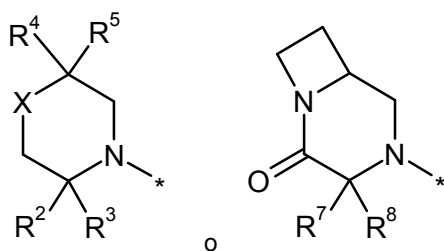
R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

R⁸ representa hidrógeno,

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

20 Se prefieren también compuestos de la fórmula (I) en la cual

R¹ representa un grupo de la fórmula



25 en la que X * es el punto de unión al grupo carbonilo, representa un átomo de oxígeno o CH-R⁶, en el que

R⁶ representa hidroxilo,

30 R² representa hidrógeno, metilo, etilo o ciclobutilo, en el que metilo y etilo pueden estar sustituidos con un sustituyente hidroxilo o hidroxycarbonilo, y

en el que ciclobutilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo, representa hidrógeno o metilo,

35 R³ o R² y R³ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclobutilo, en el que el anillo de ciclobutilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R⁴ representa hidrógeno, metilo, etilo o propilo, en el que metilo, etilo y propilo pueden estar sustituidos con un sustituyente hidroxilo,

R⁵ representa metilo,

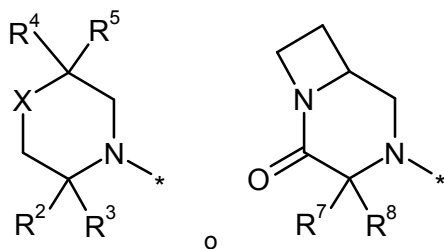
R⁷ representa hidrógeno, metilo o etilo,

R⁸ representa hidrógeno,

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

Se prefieren también compuestos de la fórmula (I) en la cual

R¹ representa un grupo de la fórmula

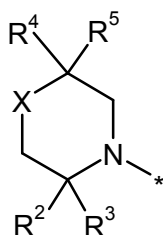


- 5 en la que X
R²
R³
o R² y R³
10 R⁴
R⁵
R⁷
R⁸
- * es el punto de unión al grupo carbonilo,
representa un átomo de oxígeno,
representa metilo o etilo,
en el que metilo y etilo están sustituidos con un sustituyente hidroxilo,
representa hidrógeno,
junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclobutilo,
en el que el anillo de ciclobutilo está sustituido con un sustituyente hidroxilo,
representa hidrógeno o metilo,
representa metilo,
representa hidrógeno o metilo,
representa hidrógeno,

15 y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos.

Se prefieren también compuestos de la fórmula (I) en la cual

R¹ representa un grupo de la fórmula

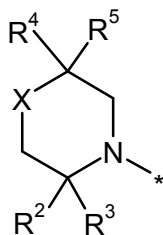


- 20 en la que X
25 R²
30 R³
o R² y R³
35 R⁴
R⁵
o R⁴ y R⁵
- * es el punto de unión al grupo carbonilo,
representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o CH-R⁶, en el que
R⁶ representa hidroxilo,
representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo,
en el que alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo
constituido por hidroxilo, metoxi, ciano, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, metilsulfonilo,
difluorometoxi y trifluorometoxi,
o
en el que alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes flúor,
representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo, anillo de
ciclobutilo o anillo de ciclopentilo,
en el que el anillo de ciclobutilo y el anillo de ciclopentilo pueden estar sustituidos con un
sustituyente hidroxilo,
representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆,
en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,
representa alquilo C₁-C₄,
junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo, anillo de
ciclobutilo o anillo de ciclopentilo,
en el que el anillo de ciclobutilo y el anillo de ciclopentilo pueden estar sustituidos con un
sustituyente hidroxilo,

40 y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos.

Se prefieren también compuestos de la fórmula (I) en la cual

R¹ representa un grupo de la fórmula

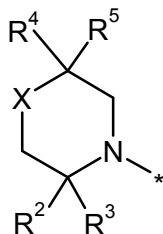


- 5 en la que X * es el punto de unión al grupo carbonilo, representa un átomo de oxígeno o CH-R⁶, en el que R⁶ representa hidroxilo,
- 10 R² representa hidrógeno, metilo, etilo o ciclobutilo, en el que metilo y etilo pueden estar sustituidos con un sustituyente hidroxilo o hidroxycarbonilo, y en el que ciclobutilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,
- 15 R³ o R² representa hidrógeno o metilo, y R³ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclobutilo, en el que el anillo de ciclobutilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,
- R⁴ representa hidrógeno, metilo, etilo o propilo, en el que metilo, etilo y propilo pueden estar sustituidos con un sustituyente hidroxilo,
- R⁵ representa metilo,

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

Se prefieren también compuestos de la fórmula (I) en la cual

20 R¹ representa un grupo de la fórmula

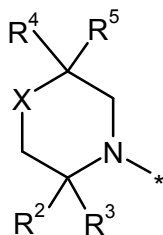


- 25 en la que X * es el punto de unión al grupo carbonilo, representa un átomo de oxígeno, R² representa metilo, etilo o ciclobutilo, en el que metilo y etilo están sustituidos con un sustituyente hidroxilo, y en el que ciclobutilo está sustituido con un sustituyente hidroxilo,
- 30 R³ representa hidrógeno, R⁴ representa hidrógeno o metilo, y R⁵ o R² representa metilo, R³ representa hidrógeno o metilo, R⁴ representa metilo, etilo o propilo, en el que metilo, etilo y propilo están sustituidos con un sustituyente hidroxilo,
- 35 y R⁵ o R² y R³ representa metilo, junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclobutilo, en el que el anillo de ciclobutilo está sustituido con un sustituyente hidroxilo,
- R⁴ representa hidrógeno o metilo, y R⁵ representa metilo,

40 y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos.

Se prefieren también compuestos de la fórmula (I) en la cual

R¹ representa un grupo de la fórmula

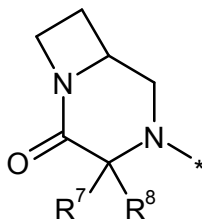


- 5 en la que X
R²
R³
o R² y R³
10 R⁴
R⁵
- * es el punto de unión al grupo carbonilo,
representa un átomo de oxígeno,
representa metilo o etilo,
en el que metilo y etilo están sustituidos con un sustituyente hidroxilo,
representa hidrógeno,
junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclobutilo,
en el que el anillo de ciclobutilo está sustituido con un sustituyente hidroxilo,
representa hidrógeno o metilo,
representa metilo,

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

Se prefieren también compuestos de la fórmula (I) en la cual

15 R¹ representa un grupo de la fórmula

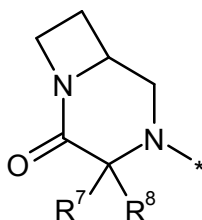


- 20 en la que R⁷
R⁸
- * es el punto de unión al grupo carbonilo,
representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆,
en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo o ciano,
o
en el que alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,
representa hidrógeno,

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

Se prefieren también compuestos de la fórmula (I) en la cual

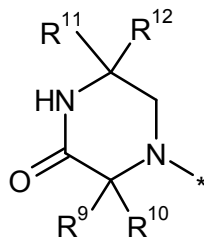
25 R¹ representa un grupo de la fórmula



- 30 en la que R⁷
R⁸
- * es el punto de unión al grupo carbonilo,
representa hidrógeno, metilo o etilo,
representa hidrógeno,
- y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos.

Se prefieren también compuestos de la fórmula (I) en la cual

R¹ representa un grupo de la fórmula

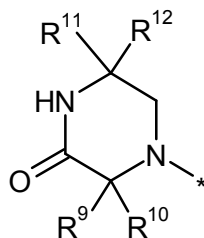


- 5 en la que R⁹ * es el punto de unión al grupo carbonilo, representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆, en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo o ciano, o
- 10 R¹⁰ en el que alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor, representa hidrógeno, R¹¹ representa alquilo C₁-C₄, en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo, R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo, anillo de ciclobutilo o anillo de ciclopentilo, en el que el anillo de ciclobutilo y el anillo de ciclopentilo pueden estar sustituidos con un sustituyente hidroxilo,
- 15

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

Se prefieren también compuestos de la fórmula (I) en la cual

R¹ representa un grupo de la fórmula

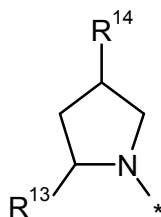


- 20 en la que R⁹ * es el punto de unión al grupo carbonilo, representa metilo, R¹⁰ representa hidrógeno, R¹¹ y R¹² junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

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

25 Se prefieren también compuestos de la fórmula (I) en la cual

R¹ representa un grupo de la fórmula

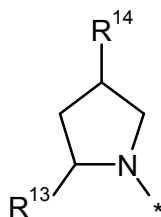


- 30 en la que R¹³ * es el punto de unión al grupo carbonilo, representa hidroximetilo o hidroxietilo, R¹⁴ representa metoxi o etoxi,

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

Se prefieren también compuestos de la fórmula (I) en la cual

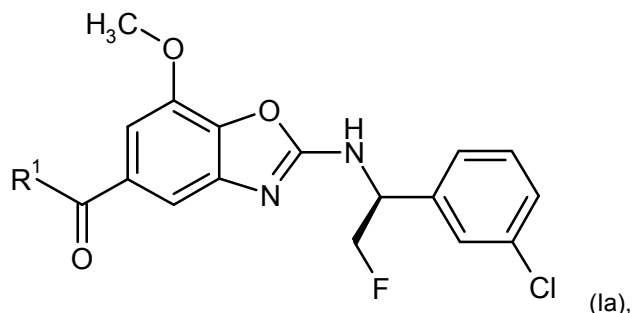
R¹ representa un grupo de la fórmula



- 5 en la que R¹³ * es el punto de unión al grupo carbonilo,
R¹⁴ representa hidroximetilo o hidroxietilo,
representa etoxi,

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

Se prefieren también compuestos que presentan la fórmula (Ia)



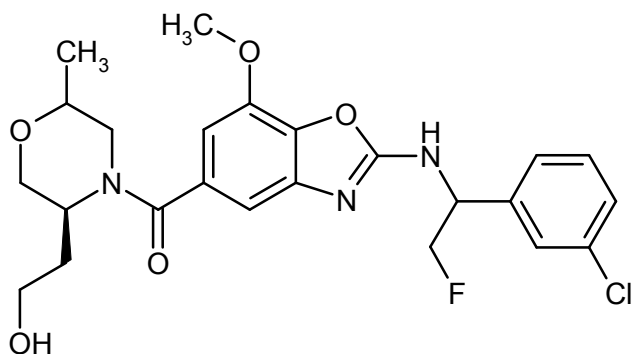
- 10 en la cual R¹ es como se definió anteriormente.

Se prefiere también

- (2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[(5S)-5-(2-hidroxi-etil)-2-metilmorfolin-4-il]metanona [isómero 2 enantioméricamente puro]
o
- 15 (2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[5-(3-hidroxiciclobutil)-2-metilmorfolin-4-il]metanona [isómero 4 enantioméricamente puro]
o
- 20 (2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[(cis-2-hidroxi-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3.5]non-5-il)]metanona [isómero 2 enantioméricamente puro]
o
- 4-[[2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il]carbonil]-3-metil-1,4-diazabicyclo[4.2.0]octan-2-ona [isómero enantioméricamente puro]
o
- 25 ácido {(3S)-4-[[2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il]carbonil]-6-metilmorfolin-3-il}acético [isómero enantioméricamente puro]
o
- (2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[(5R)-5-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetilmorfolin-4-il]metanona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]

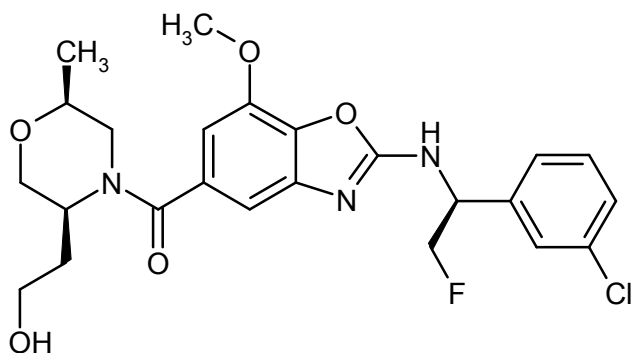
o una de las sales, los solvatos o los solvatos de las sales de estos compuestos.

- 30 Se prefiere especialmente 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[(5S)-5-(2-hidroxi-etil)-2-metilmorfolin-4-il]metanona [isómero 2 enantioméricamente puro] con la siguiente fórmula



o una de las sales de la misma, los solvatos de la misma o los solvatos de las sales de la misma.

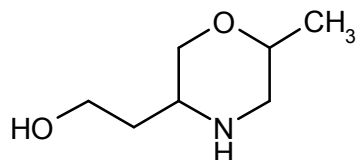
Se prefiere especialmente también (2-[[[(1S)-1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il][(2S,5S)-5-(2-hidroxi-etil)-2-metilmorfolin-4-il]metanona con la siguiente fórmula



5

o una de las sales de la misma, los solvatos de la misma o los solvatos de las sales de la misma.

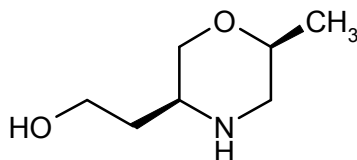
Es objeto de la invención también el compuesto 2-(6-metilmorfolin-3-il)etanol [racemato] con la siguiente fórmula



o una de las sales del mismo, los solvatos del mismo o los solvatos de las sales del mismo.

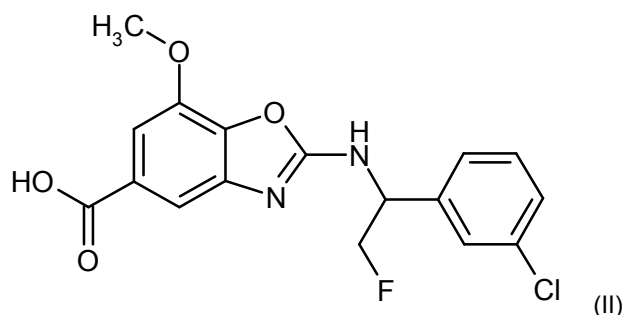
10 El compuesto 2-(6-metilmorfolin-3-il)etanol [racemato] se puede separar en sus enantiómeros mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo por cromatografía sobre una fase quiral.

Se prefiere también el compuesto 2-[(3S,6S)-6-metilmorfolin-3-il]etanol con la siguiente fórmula



o una de las sales del mismo, los solvatos del mismo o los solvatos de las sales del mismo.

15 Es objeto de la invención además un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (I), o las sales de los mismos, los solvatos de los mismos o los solvatos de las sales de los mismos, en el que el compuesto de la fórmula



se hace reaccionar con los compuestos de la fórmula



en la cual

- 5 R^1 tiene el significado que se dio anteriormente
con reactivos de deshidratación.

La reacción se lleva a cabo en general en disolventes inertes, si fuera apropiado en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura desde 0 °C hasta temperatura ambiente a presión atmosférica.

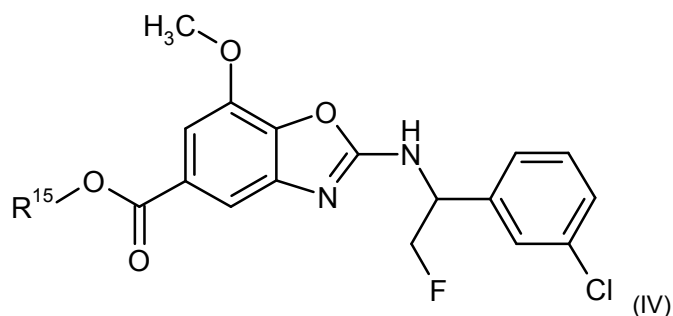
- 10 Como reactivos de deshidratación son adecuados según esto, por ejemplo, carbodiimidas tales como *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de *N*-(3-dimetilamino-isopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) (opcionalmente en presencia de pentafluorofenol (PFP)), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos carbonílicos tales como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio tales como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-terc-butil-5-metil-isoxazolio, o compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-
- 15 tri(dimetilamino)fosfonio, o hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU) o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), o mezclas de estos, con bases. La condensación se lleva a cabo preferentemente con HATU.
- 20

Son bases, por ejemplo, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas tales como trialkilaminas, por ejemplo trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, prefiriéndose diisopropiletilamina.

- 25 Son disolventes inertes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano o triclorometano, hidrocarburos tales como benceno, u otros disolventes tales como nitrometano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo, o mezclas de los disolventes, prefiriéndose dimetilformamida.

Los compuestos de la fórmula (III) son conocidos, se pueden sintetizar a partir de los correspondientes compuestos de partida mediante procedimientos conocidos o se pueden preparar de forma análoga a los procedimientos descritos en la sección de ejemplos.

- 30 El compuesto de la fórmula (II) se conoce o se puede preparar haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula



en la cual

R^{15} representa metilo o etilo,

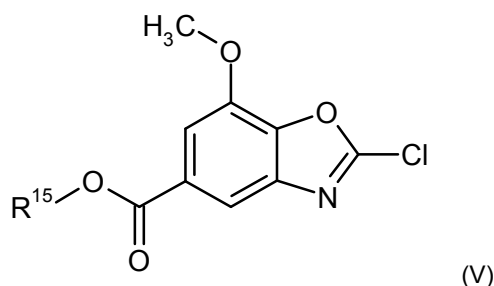
con una base.

La reacción se lleva a cabo en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura desde 0 °C hasta temperatura ambiente a presión atmosférica.

5 Son bases, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de potasio, o carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio o carbonato de potasio, prefiriéndose hidróxido de sodio.

10 Son disolventes inertes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres tales como éter dietílico, metil terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter o dietilenglicol dimetil éter, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o piridina, o mezclas de disolventes, prefiriéndose dioxano.

15 Los compuestos de la fórmula (IV) son conocidos o se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula



en la cual

R¹⁵ representa metilo o etilo,

con el compuesto de la fórmula



20

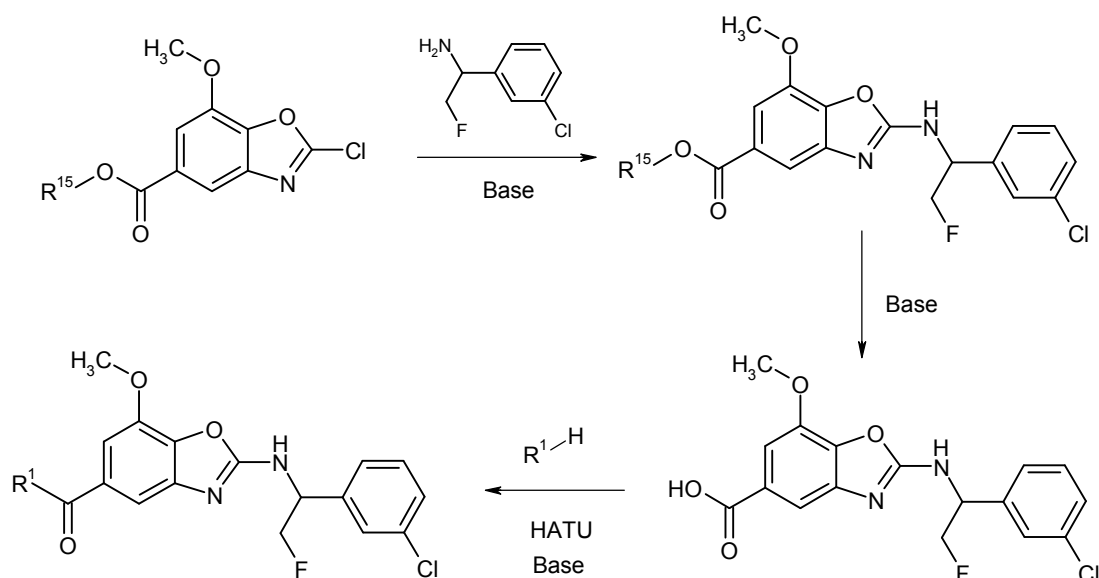
en presencia de una base.

La reacción se lleva a cabo en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta reflujo a presión atmosférica.

25 Los compuestos de las fórmulas (V) y (VI) son conocidos, se pueden sintetizar a partir de los correspondientes compuestos de partida mediante procedimientos conocidos o se pueden preparar de forma análoga a los procedimientos descritos en la sección de ejemplos.

La preparación de los compuestos de partida y de los compuestos de la fórmula (I) se puede ilustrar mediante el siguiente esquema de síntesis.

Esquema 1:



Los compuestos de acuerdo con la invención tienen un espectro útil impredecible de actividad farmacológica y un buen comportamiento farmacocinético. A este respecto se trata de compuestos que modulan la actividad proteolítica de la serina proteasa trombina. Los compuestos de acuerdo con la invención inhiben la escisión enzimática catalizada con trombina de los sustratos que cumplen una función esencial en la activación de la coagulación sanguínea, la agregación plaquetaria (mediante la activación PAR-1 de las plaquetas) y en procesos de inflamación, fibrosis y angiogénesis inducidos por trombina.

Por lo tanto son adecuados para su uso como medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en humanos y animales.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, en particular de trastornos cardiovasculares, preferentemente trastornos tromboticos o tromboembolicos y/o complicaciones tromboticas o tromboembolicas.

Como enzima clave al final de la cascada de coagulación, la trombina traduce, mediante una serie de conversiones, los impulsos de la cascada en el estado de coagulación de la sangre. Mediante la conversión del fibrinógeno en la fibrina insoluble, se forman coágulos de fibrina, que se estabilizan de igual manera mediante el factor XIIIa activado por trombina. Mediante la activación de TAFI (inhibidor de fibrinólisis activable por trombina) a TAFIa, la trombina en un complejo con trombomodulina inhibe la disolución del coágulo. La activación de los factores V y VIII conduce a la potenciación de la producción de trombina y de este modo a su vez a la amplificación de la reacción de coagulación. Además, la trombina es un potente disparador de agregación de trombocitos (mediante la activación de PAR-1), la cual además contribuye de forma considerable a la hemostasia.

Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos o complicaciones que surgen o pueden surgir de la formación de coágulos.

A los "trastornos tromboticos o tromboembolicos" en el sentido de la presente invención pertenecen trastornos que se producen tanto en la vasculatura arterial como en la venosa y que se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la invención, en particular trastornos en las arterias coronarias del corazón, tales como síndrome coronario agudo (ACS), infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) y sin elevación del segmento ST (no-STEMI), angina de pecho estable, angina de pecho inestable, reoclusiones y restenosis después de intervenciones coronarias tales como angioplastia, implantación de endoprótesis vascular o derivación aortocoronaria, pero además trastornos tromboticos o tromboembolicos en otros vasos que conducen a trastornos oclusivos arteriales periféricos, embolias pulmonares, tromboembolias venosas, trombosis venosa, en particular en venas profundas de la pierna, y venas renales, ataques isquémicos transitorios y además accidente cerebrovascular trombotico y accidente cerebrovascular tromboembolico.

La estimulación del sistema de coagulación puede producirse por varias causas o trastornos asociados. En el contexto de las intervenciones quirúrgicas, inmovilidad, encamado, infecciones o un cáncer o tratamiento de cáncer, inter alia, el sistema de coagulación puede estar extremadamente activado y puede haber complicaciones tromboticas, en particular trombosis venosa. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la profilaxis de trombosis en el contexto de intervenciones quirúrgicas en pacientes que sufren de cáncer. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la profilaxis de trombosis en pacientes que tienen un sistema de coagulación activado, por ejemplo en las situaciones de estimulación descritas.

5 Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la prevención y el tratamiento de tromboembolias cardiogénas tales como, por ejemplo, isquemias cerebrales, accidentes cerebrovasculares y tromboembolias sistémicas e isquemias, en pacientes con arritmias cardíacas agudas, intermitentes o persistentes tales como, por ejemplo, fibrilación auricular, y las que experimentan cardioversión, además en pacientes con trastornos en válvulas cardíacas o con prótesis valvulares.

Además se encuentran complicaciones tromboembólicas en las anemias hemolíticas microangiopáticas, en los sistemas circulatorios extracorpóreos, tales como hemodiálisis, y además en prótesis valvulares.

10 Además se tienen en consideración los compuestos de acuerdo con la invención en particular para el tratamiento de trastornos donde un coágulo ya está presente, dado que la trombina incorporada en el coágulo estabiliza el coágulo. Dado que la inhibición de estas moléculas de trombina acelera la degradación del coágulo, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para el tratamiento de los coágulos existentes. Estos coágulos se pueden formar en el sistema vascular completo y pueden originar graves complicaciones en varios órganos, en particular mediante isquemia, reacciones inflamatorias o formación de embolias, tal como por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, pero también embolia pulmonar o síndrome pos-trombótico en particular después de una trombosis venosa profunda en la pierna. Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la invención también se tienen en consideración para el tratamiento de oclusiones venosas y arteriales de los vasos sanguíneos oculares originados por coágulos, por ejemplo degeneración macular relacionada con la edad.

20 En virtud de los efectos sinérgicos observados con los principios terapéuticos líticos tales como el activador tisular del plasminógeno (tPA), los compuestos son adecuados para el uso adyuvante en el contexto del tratamiento de trombólisis.

25 Además, los compuestos de acuerdo con la invención se tienen en consideración para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos que involucran la formación de microcoágulos o bien depósitos de fibrina en vasos sanguíneos cerebrales que pueden conducir a trastornos de demencia tales como la demencia vascular o enfermedad de Alzheimer. Aquí, el coágulo puede contribuir al trastorno tanto mediante oclusiones como mediante la unión de otros factores relevantes de la enfermedad.

30 Además, los compuestos de acuerdo con la invención se tienen en consideración en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos donde, además del componente pro-coagulante, también el componente pro-inflamatorio de la acción de la trombina cumple una función esencial. La potenciación mutua de la coagulación y la inflamación se puede prevenir en particular mediante los compuestos de acuerdo con la invención y por tanto se puede reducir de forma decisiva la probabilidad de complicaciones trombóticas. Aquí, se puede considerar el tratamiento y/o la profilaxis, inter alia, en el contexto de los trastornos vasculares ateroscleróticos, inflamaciones en el contexto de trastornos reumáticos del sistema locomotor, trastornos inflamatorios del pulmón, tales como fibrosis pulmonar, trastornos inflamatorios del riñón, tales como glomerulonefritis, trastornos inflamatorios del intestino, tales como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o trastornos que pueden estar presentes en el contexto de una enfermedad diabética subyacente, tales como por ejemplo retinopatía diabética o nefropatía.

35 Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para inhibir el desarrollo de tumores y la formación de metástasis, y además para la profilaxis y/o el tratamiento de complicaciones tromboembólicas, tales como, por ejemplo, tromboembolias venosas, en pacientes con tumor, en particular los que se someten a intervenciones quirúrgicas importantes o a quimioterapia o radioterapia.

40 Además, los compuestos de acuerdo con la invención se tienen en consideración también para la profilaxis y/o el tratamiento de hipertensión pulmonar.

En el contexto de la presente invención, el término "hipertensión pulmonar" incluye hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar asociada con trastornos del hemicardio izquierdo, hipertensión pulmonar asociada con trastornos pulmonares y/o hipoxia e hipertensión pulmonar debida a tromboembolias crónicas (CTEPH).

45 La "hipertensión arterial pulmonar" comprende hipertensión arterial pulmonar idiopática (IPAH), inicialmente denominada hipertensión pulmonar primaria), hipertensión arterial pulmonar familiar (FPAH) e hipertensión arterial pulmonar asociada (APAH), la cual está asociada con colagenosis, derivación pulmonar-sistémica congénita, hipertensión portal, infecciones por VIH, la ingestión de ciertas drogas y medicamentos, con otros trastornos (trastornos de la glándula tiroidea, trastornos por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, teleangiectasia hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía), con trastornos que tienen una contribución capilar/venosa significativa, tales como trastorno pulmonar-venoso oclusivo y hemangiomatosis pulmonar-capilar, y además hipertensión pulmonar persistente de neonatos.

50 La hipertensión pulmonar asociada con trastornos del hemicardio izquierdo comprende la enfermedad de la aurícula o el ventrículo izquierdo y defectos en la válvula mitral o aorta.

55 La hipertensión pulmonar asociada con trastornos pulmonares y/o hipoxia comprende trastornos pulmonares obstructivos crónicos, trastorno pulmonar intersticial, síndrome de apnea del sueño, hipoventilación alveolar, mal de las alturas crónico y defectos inherentes.

La hipertensión pulmonar debida a tromboembolias crónicas (CTEPH) comprende la oclusión tromboembólica de las arterias pulmonares proximales, la oclusión tromboembólica de las arterias pulmonares distales y las embolias pulmonares no trombóticas (tumor, parásitos, cuerpos extraños).

5 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para preparar medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión pulmonar asociada con sarcoidosis, histiocitosis X y linfangiomatosis.

Además, las sustancias de acuerdo con la invención se tienen en consideración también para tratar fibrosis pulmonar y hepática.

10 Además, los compuestos de acuerdo con la invención se tienen en consideración también para el tratamiento y/o la profilaxis de la coagulación intravascular diseminada en el contexto de una enfermedad infecciosa, y/o del síndrome inflamatorio sistémico (SIRS), disfunción orgánica septicémica, insuficiencia orgánica septicémica e insuficiencia multiorgánica, síndrome disneico agudo (SDA), lesión aguda del pulmón (ALI), choque septicémico y/o insuficiencia orgánica septicémica.

15 En el curso de una infección, puede haber una activación generalizada del sistema de coagulación ("coagulación intravascular diseminada" o "coagulopatía de consumo", denominada en la presente memoria debajo como "DIC") con microtrombosis en varios órganos y complicaciones hemorrágicas secundarias. Además, puede haber daño endotelial con aumento de permeabilidad de los vasos y filtración de fluidos y proteínas dentro del lumen extravasal. A medida que avanza la infección, puede haber insuficiencia de un órgano (por ejemplo insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, déficit del sistema nervioso central e insuficiencia cardiovascular) o
20 insuficiencia multiorgánica.

En el caso de DIC, hay una activación masiva del sistema de coagulación en la superficie de las células endoteliales dañadas, las superficies de cuerpos extraños o del tejido extravascular lesionado. Como consecuencia, hay coagulación en pequeños vasos de varios órganos con hipoxia y posterior disfunción orgánica. Un efecto secundario es el consumo de factores de coagulación (por ejemplo factor X, protrombina y fibrinógeno) y plaquetas, que reduce
25 la posibilidad de coagulación de la sangre y puede dar por resultado hemorragia grave.

Los compuestos de acuerdo con la invención son muy particularmente adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis del síndrome coronario agudo (SCA), tromboembolias venosas, trombosis venosas, en particular en venas profundas de la pierna y venas renales, embolias pulmonares, accidente cerebrovascular y/o la profilaxis de trombosis en el contexto de intervenciones quirúrgicas, en particular en el contexto de intervenciones quirúrgicas en
30 pacientes que padecen cáncer.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, en particular de los trastornos antes mencionados.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, en particular de los trastornos antes mencionados.

35 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, especialmente de los trastornos antes mencionados, mediante el uso de una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con la invención.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, especialmente de los trastornos antes mencionados, mediante el uso de una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con la
40 invención.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención y uno o más de otros compuestos activos.

45 Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para prevenir la coagulación *ex vivo*, por ejemplo para la protección de órganos a ser trasplantados contra el daño del órgano originado por la formación de coágulos y para proteger al receptor del órgano contra la tromboembolia del órgano trasplantado, para conservar los hemoderivados y derivados plasmáticos, para limpiar/pretratar catéteres y otros medios auxiliares e instrumentos médicos, para recubrir las superficies sintéticas de los medios auxiliares e instrumentos médicos que se usan *in vivo* o *ex vivo* o para muestras biológicas que pueden comprender el factor IIa.

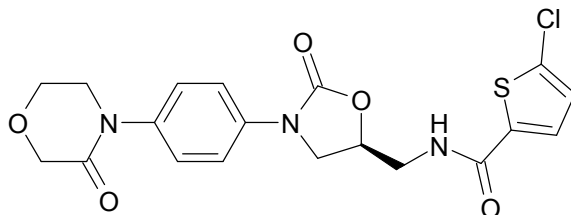
50 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para prevenir la coagulación de la sangre *in vitro*, en particular en muestras de sangre en bancos o muestras biológicas que pueden contener el factor IIa, procedimiento que se caracteriza porque se agrega una cantidad anticoagulante efectiva del compuesto de acuerdo con la invención.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención y

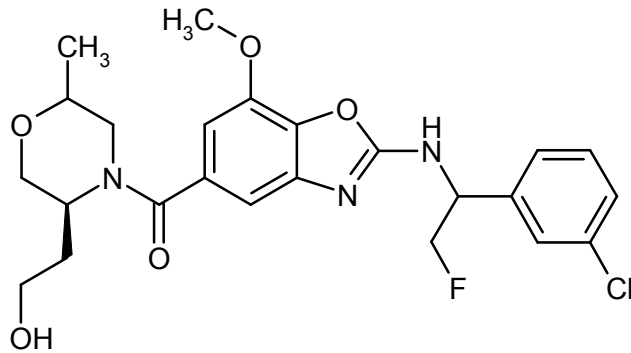
uno o más de otros principios activos, especialmente para el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos antes mencionados. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente:

- 5 • hipolipemiantes, en particular inhibidores de HMG-CoA-(3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A) reductasa tales como, por ejemplo, lovastatina (Mevacor), simvastatina (Zocor), pravastatina (Pravachol), fluvastatina (Lescol) y atorvastatina (Lipitor);
- agentes terapéuticos coronarios/vasodilatadores, en particular inhibidores de ECA (enzima convertidora de la angiotensina) tales como, por ejemplo, captopril, lisinopril, enalapril, ramipril, cilazapril, benazepril, fosinopril, quinapril y perindopril, o antagonistas del receptor AII (angiotensina II) tales como, por ejemplo, embusartan, losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, eprosartan y temisartan, o antagonistas β -adrenoceptores tales como, por ejemplo, carvedilol, alprenolol, bisoprolol, acebutolol, atenolol, betaxolol, carteolol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propanolol y timolol, o antagonistas del adrenoceptor alfa-1 tales como, por ejemplo, prazosina, bunazosina, doxazosina y terazosina, o diuréticos, tales como, por ejemplo, hidroclorotiazida, furosemida, bumetanida, piretanida, torasemida, amilorida y dihidralazina, o bloqueadores del canal de calcio, tales como, por ejemplo verapamilo y diltiazem, o derivados de dihidropiridinas tales como, por ejemplo, nifedipino (Adalat) y nitrendipino (Bayotensin), o preparaciones nitro tales como, por ejemplo, 5-mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida y trinitrato de glicerol, o sustancias que originan un incremento en el guanosina monofosfato cíclico (cGMP) tales como, por ejemplo, estimuladores de guanilato ciclasa soluble, por ejemplo riociguat;
- 20 • activadores del plasminógeno (trombolíticos/fibrinolíticos) y compuestos que promueven la trombólisis/fibrinólisis tales como inhibidores del inhibidor del activador del plasminógeno (inhibidores de PAI) o inhibidores del inhibidor de fibrinólisis activado por trombina (inhibidores de TAFI) tales como, por ejemplo, activador tisular del plasminógeno (tPA), por ejemplo Actilyse®, estreptocinasa, reteplasa y urocinasa;
- sustancias anticoagulantes (anticoagulantes), tales como, por ejemplo, heparina (UFH), heparinas de bajo peso molecular (NMH), tales como, por ejemplo, tinzaparina, certoparina, parnaparina, nadroparina, ardeparina, enoxaparina, reviparina, dalteparina, danaparoid, semuloparina (AVE 5026), adomiparina (M118) y EP-42675/ORG42675;
- 25 • inhibidores directos de la trombina (DTI) tales como, por ejemplo, pradaxa (dabigatran), atecogatran (AZD-0837), DP-4088, SSR-182289A, argatroban, bivalirudina y tanogitran (BIBT-986 y el profármaco BIBT-1011), hirudina;
- 30 • inhibidores directos del factor Xa tales como, por ejemplo, rivaroxaban, apixaban, edoxaban (DU-176b), betrixaban (PRT-54021), R-1663, darexaban (YM-150), otamixaban (FXV-673/RPR-130673), letaxaban (TAK-442), razaxaban (DPC-906), DX-9065a, LY-517717, idraparinux y fondaparinux;
- sustancias inhibidoras de la agregación plaquetaria (inhibidores de agregación plaquetaria, inhibidores de agregación trombocítica) tales como, por ejemplo, ácido acetilsalicílico (por ejemplo aspirina), ticlopidina (Ticlid), clopidogrel (Plavix), prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel, vorapaxar;
- 35 • antagonistas del receptor del fibrinógeno (antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa) tales como, por ejemplo, abciximab, eptifibatida, tirofiban, lamifiban, lefradafiban y fradafiban;
- proteína C activada humana recombinante tal como, por ejemplo, Xigris;
- y además antiarrítmicos.

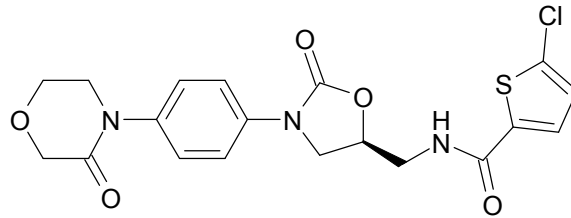
40 Otro objeto de la presente invención es una combinación que contiene (A) un compuesto de la fórmula (I) y (B) 5-cloro-*N*-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofeno-carboxamida (rivaroxaban) [documento WO 01/47919] con la fórmula estructural



45 Otro objeto de la presente invención es también una combinación que contiene (A) (2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[(5*S*)-5-(2-hidroxi-etil)-2-metilmorfolin-4-il]metanona [isómero 2 enantioméricamente puro] con la siguiente fórmula

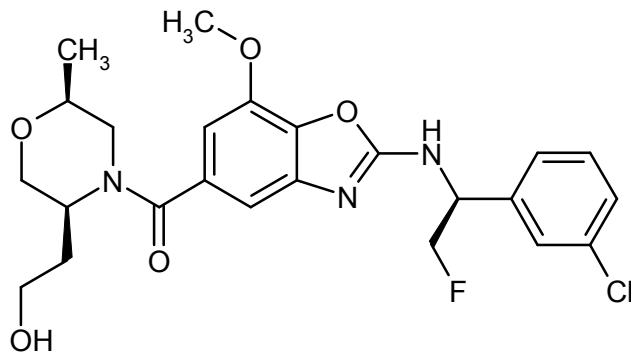


o una de las sales de la misma, los solvatos de la misma o los solvatos de las sales de la misma.
 y (B) 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofeno-carboxamida (rivaroxaban) con la fórmula estructural

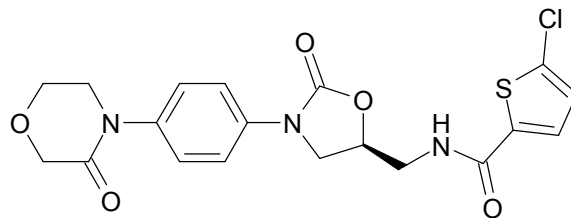


5

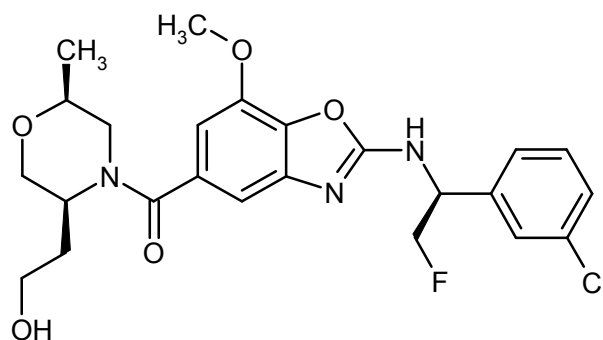
Otro objeto de la presente invención es también una combinación que contiene (A) (2-[[[(1*S*)-1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il][(2*S*,5*S*)-5-(2-hidroxi-etil)-2-metilmorfolin-4-il]metanona con la siguiente fórmula



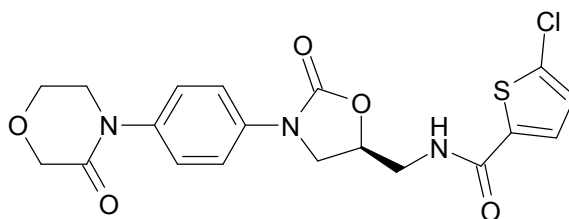
10 o una de las sales de la misma, los solvatos de la misma o los solvatos de las sales de la misma y (B) 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}-metil)-2-tiofeno-carboxamida (rivaroxaban) con la fórmula estructural



15 Otro objeto de la presente invención es también una combinación que contiene (A) (2-[[[(1*S*)-1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il][(2*S*,5*S*)-5-(2-hidroxi-etil)-2-metilmorfolin-4-il]metanona con la siguiente fórmula



y (B) 5-cloro-*N*-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil-2-tiofeno-carboxamida (rivaroxaban) con la fórmula estructural



5 "Combinaciones" significa a los fines de la invención no solo una forma farmacéutica que contiene todos los componentes (las denominadas combinaciones fijas), y paquetes de combinaciones que contienen los componentes separados entre sí, sino además componentes que se administran de forma simultánea o secuencial, en la medida que se empleen para la profilaxis y/o el tratamiento de la misma enfermedad. De igual modo es posible combinar dos o más principios activos entre sí, es decir, se trata a este respecto en cada caso de combinaciones de dos
10 componentes o multicomponentes.

En la combinación, los principios activos (2-(((1*S*)-1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino)-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)((2*S*,5*S*)-5-(2-hidroxi-etil)-2-metilmorfolin-4-il]metanona y 5-cloro-*N*-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil-2-tiofeno-carboxamida (rivaroxaban) se emplean preferentemente cada uno de ellos en una cantidad subterapéutica.

15 En la combinación, los principios activos (2-(((1*S*)-1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino)-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)((2*S*,5*S*)-5-(2-hidroxi-etil)-2-metilmorfolin-4-il]metanona y 5-cloro-*N*-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil-2-tiofeno-carboxamida (rivaroxaban) se emplean preferentemente cada uno de ellos en una cantidad subterapéutica, donde la cantidad subterapéutica se refiere a los trastornos para los cuales se usa la combinación.

20 Preferentemente, se emplean de 20 mg a 120 mg de (2-(((1*S*)-1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino)-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)((2*S*,5*S*)-5-(2-hidroxi-etil)-2-metilmorfolin-4-il]metanona en la combinación cada 24 horas, en particular preferentemente de 20 mg a 80 mg cada 24 horas.

25 Preferentemente se emplean de 2,5 mg a 10 mg de 5-cloro-*N*-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil-2-tiofeno-carboxamida (rivaroxaban) en la combinación cada 24 horas, en particular preferentemente de 2,5 mg, 5 mg o 10 mg cada 24 horas.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. A este fin, se pueden administrar de una manera adecuada, por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica, o en forma de un implante o endoprótesis vascular.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en las formas de administración adecuadas para estas vías de administración.

35 Son formas de administración adecuadas para administración oral aquéllas que funcionan de acuerdo con el estado de la técnica y proporcionan los compuestos de acuerdo con la invención de forma rápida y/o de una manera modificada, y que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o recubrimientos que son insolubles o se disuelven de una manera retardada y controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la boca, o películas/obleas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede evitar una etapa de absorción (por ej., por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o incluir una absorción (por ej., por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para administración parenteral incluyen formulaciones para inyección e infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

5

Se prefiere la administración oral.

Son formas de administración adecuadas para las otras vías de administración, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (incluyendo inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o pulverizaciones; comprimidos para administración lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones oftalmológicas u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ej., parches), leche, pastas, espumas, polvos para espolvoreo, implantes o endoprótesis vascular.

10

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración mencionadas. Esto se puede hacer de una manera conocida *per se*, mezclándolos con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos coadyuvantes incluyen vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ej., polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ej., antioxidantes, tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ej., pigmentos inorgánicos, tales como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

15

20

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, preferentemente junto con uno o más coadyuvantes inertes no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, y el uso de los mismos para los fines antes mencionados.

En el caso de administración parenteral, en general se ha hallado que es ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 5 a 250 mg cada 24 horas para obtener resultados efectivos. En el caso de administración oral, la cantidad es aproximadamente de 5 a 500 mg cada 24 horas.

25

Sin embargo, puede ser necesario donde sea apropiado desviarse de las cantidades establecidas, específicamente en función del peso corporal, la vía de administración, la respuesta individual al principio activo, la naturaleza de la preparación y la hora o el intervalo en la o con el cual tiene lugar la administración.

Los porcentajes en las pruebas y en los ejemplos que siguen son, a menos que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, las relaciones de dilución y las cifras de concentración para las soluciones líquido/líquido se basan en el volumen. La indicación "p/v" significa "peso/volumen". Así, por ejemplo "10% p/v" significa: 100 ml de solución o suspensión contienen 10 g de sustancia.

30

A) Ejemplos

35 Abreviaturas:

d. a.	doblete ancho (en RMN)
m. a.	multiplete ancho (en RMN)
s. a.	singulete ancho (en RMN)
aprox.	aproximadamente
d	día(s), doblete (en RMN)
CCF	cromatografía de capa fina
dd	doblete de dobletes (en RMN)
DMSO	dimetilsulfóxido
dt	doblete de tripletes (en RMN)
d. t.	de la teoría (en rendimiento)
IEP	ionización por electropulverización (en EM)
CG-EM	cromatografía de gases acoplada a espectroscopía de masa
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución, alta presión
conc.	concentrado
CL-EM	cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masa
m	multiplete (en RMN)
M	molar
m _c	multiplete centrado (en RMN)
min	minuto(s)
EM	espectroscopía de masas
N	normal

RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
cuant.	cuantitativo
q	cuadruplete (en RMN)
quin	quinteto (en RMN)
RP	fase inversa
TA	temperatura ambiente (20-25 °C)
T _r	tiempo de retención (en HPLC)
s	singulete (en RMN)
t	triplete (en RMN)
UV	ultravioleta
UPLC	cromatografía de ultra alto rendimiento, ultra alta presión

Procedimientos de CL-EM

5 **Procedimiento 1A:** Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico de 99 % de concentración, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico de 99 % de concentración, gradiente: 0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A; horno: 50 °C; caudal: 0,40 ml/min; detección UV: 208 - 400 nm.

10 **Procedimiento 2A:** Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 30 x 2 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico de 99 % de concentración, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico de 99 % de concentración, gradiente: 0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A; horno: 50 °C; caudal: 0,60 ml/min; detección UV: 208 - 400 nm.

15 **Procedimiento 3A:** Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico de 50 % de concentración, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico de 50 % de concentración, gradiente: 0,0 min 97 % de A → 0,5 min 97 % de A → 3,2 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A; horno: 50 °C; caudal: 0,3 ml/min; detección UV: 210 nm.

20 **Procedimiento 4A:** Instrumento de EM: Waters (Micromass) Quattro Micro; instrumento de HPLC: Serie Agilent 1100; columna: YMC-Triart C18 3 μ 50 x 3 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,01 mol de carbonato de amonio, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 2,75 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; horno: 40 °C; caudal: 1,25 ml/min; detección UV: 210 nm.

25 **Procedimiento 5A:** Instrumento de EM: Waters (Micromass) QM; instrumento de HPLC: Serie Agilent 1100; columna: Agilent ZORBAX Extend-C18 3,0 x 50 mm 3,5 micrómetros; fase móvil A: 1 l de agua + 0,01 mol de carbonato de amonio, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 98 % de A → 0,2 min 98 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; horno: 40 °C; caudal: 1,75 ml/min; detección UV: 210 nm.

30 **Procedimiento 6A:** Instrumento de EM: Waters (Micromass) QM; instrumento de HPLC: Serie Agilent 1100; columna: Agilent ZORBAX Extend-C18 3,0 x 50 mm 3,5 micrómetros; fase móvil A: 1 l de agua + 0,01 mol de carbonato de amonio, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 98 % de A → 0,2 min 98 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; horno: 40 °C; caudal: 1,75 ml/min; detección UV: 210 nm.

35 **Procedimiento 7A:** Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico de 99 % de concentración, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico de 99 % de concentración, gradiente: 0,0 min 95 % de A → 6,0 min 5 % de A → 7,5 min 5 % de A; horno: 50 °C; caudal: 0,35 ml/min; detección UV: 210 - 400 nm.

Procedimientos de CG-EM

40 **Procedimiento 1B:** Instrumento: Thermo DFS, Trace GC Ultra; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μm x 0,33 μm; caudal constante con helio: 1,20 ml/min; horno: 60 °C; entrada: 220 °C; gradiente: 60 °C, 30 °C/min → 300 °C (se mantiene durante 3,33 min).

45 **Procedimiento 2B:** Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μm x 0,33 μm; caudal constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 70 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 70 °C, 30 °C/min → 310 °C (se mantiene durante 3 min).

Procedimientos de EM:

50 **Procedimiento 1C:** Instrumento: Thermo Fisher-Scientific DSQ; ionización química; gas reactivo NH₃; temperatura de origen: 200 °C; energía de ionización 70eV.

55 **Procedimiento 2C:** Instrumento: Waters ZQ 2000; ionización por electroaspersión; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico de 99 % de concentración, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico de 99 % de concentración; 25 % de A, 75 % de B; caudal: 0,25 ml/min.

Separación de enantiómeros/diastereómeros preparativa sobre una fase quiral:

Procedimiento 1D: Fase: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 µm 250 mm x 30 mm, fase móvil: iso-hexano/etanol 50:50; caudal: 40 ml/min; temperatura: 20 °C; detección UV: 220 nm.

5 Procedimiento 2D: Fase: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 µm 250 mm x 30 mm, fase móvil: iso-hexano/etanol 50:50; caudal: 40 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 3D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H SFC, 10 µm 250 mm x 20 mm, fase móvil: dióxido de carbono/etanol 70:30; caudal: 100 ml/min, caudal adicional: 30 ml/min, contrapresión: 8 MPa; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

10 Procedimiento 4D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, fase móvil: iso-hexano/iso-propanol 70:30; caudal: 20 ml/min; temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm.

Procedimiento 5D: Fase: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 µm 250 mm x 30 mm, fase móvil: iso-hexano/etanol 90:10; caudal: 40 ml/min; temperatura: 25 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 6D: Fase: Daicel Chiralpak AY-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, fase móvil: iso-hexano/etanol 90:10; caudal: 40 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

15 Procedimiento 7D: Fase: Daicel Chiralpak AS-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, fase móvil: iso-hexano/etanol 70:30; caudal: 20 ml/min; temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm.

Procedimiento 8D: Fase: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 µm 250 mm x 30 mm, fase móvil: iso-hexano/etanol 50:50; caudal: 20 ml/min; temperatura: 25 °C; detección UV: 220 nm.

20 Procedimiento 9D: Fase: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, fase móvil: iso-hexano/etanol 50:50; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 10D: Fase: Daicel Chiralpak OD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, fase móvil: iso-hexano/etanol 60:40; caudal: 20 ml/min; temperatura: 22 °C; detección UV: 230 nm.

Separación de enantiómeros/diastereómeros analítica sobre una fase quiral:

25 Procedimiento 1E: Fase: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 µm 250 mm x 4,6 mm, fase móvil: iso-hexano/etanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 2E: Fase: Daicel Chiralcel AZ-H, 5 µm 250 mm x 4,6 mm, fase móvil: iso-hexano/etanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 3E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H SFC, 5 µm 250 mm x 4,6 mm, fase móvil: dióxido de carbono/etanol 70:30; caudal: 3 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm.

30 Procedimiento 4E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 4,6 mm, fase móvil: iso-hexano/isopropanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 5E: Fase: LUX Amylose-2, 5 µm 250 mm x 4,6 mm, fase móvil: iso-hexano/etanol 90:10; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm.

35 Procedimiento 6E: Fase: Daicel Chiralpak AS-H, 5 µm 250 mm x 4,6 mm, fase móvil: iso-hexano/iso-propanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 7E: Fase: Daicel Chiralcel OD-H, 5 µm 250 mm x 4,6 mm, fase móvil: iso-hexano/etanol 80:20 + 0,2 % de dietilamina; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 8E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 4,6 mm, fase móvil: iso-hexano/etanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm.

40 Procedimiento 9E: Fase: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 µm 250 mm x 4,6 mm, fase móvil: iso-hexano/etanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 10E: Fase: Daicel Chiralcel OD-H, 5 µm 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: iso-hexano/etanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm.

45 Procedimiento 11E: Fase: Daicel Chiralcel AZ-H, 5 µm 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: iso-hexano/etanol 90:10; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm.

Purificación preparativa:

Procedimiento 1F: Fase: Sunfire C-18, 5 µm 250 mm x 20 mm, fase móvil: gradiente de agua/acetonitrilo 80:20 → 5:95; caudal: 23,75 ml/min + adición constante de ácido fórmico de 2 % de concentración, caudal: 1,25 ml/min; detección UV: 210 nm.

Separación de diastereómeros preparativa sobre una fase aquiral:

- 5 Procedimiento 1G: Fase: Sunfire C-18, 5 µm 250 mm x 20 mm, fase móvil: agua/metanol 60:40; caudal: 60 ml/min, temperatura: 23 °C; detección UV: 210 nm.

Microondas

El reactor de microondas usado era un instrumento de "modo único" del tipo sintetizador por microondas del iniciador Biotage.

- 10 Cuando los compuestos de acuerdo con la invención se purifican por HPLC preparativa usando los procedimientos descritos anteriormente en los cuales las fases móviles contienen aditivos, tales como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden obtener en forma de sal, por ejemplo, como trifluoroacetato, formiato o sal de amonio, siempre que los compuestos de acuerdo con la invención contengan una funcionalidad lo suficientemente ácida o básica. Este tipo de sal se puede convertir en la correspondiente base libre o ácido libre mediante varios procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

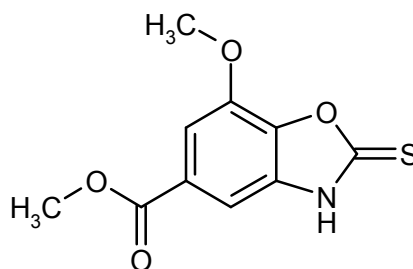
- 15 Si, en los intermedios de síntesis y los ejemplos de realización de la invención descritos más adelante se da un compuesto en la forma de una sal de la correspondiente base o ácido, en general no se conoce la composición estequiométrica exacta de esta sal como se ha obtenido mediante el respectivo procedimiento de preparación o purificación. A menos que se especifique en más detalle, las adiciones a los nombres y fórmulas estructurales, tales como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de sodio" o "xHCl", "x CF₃COOH", "x Na⁺" no se deben entender de forma estequiométrica en el caso de estas sales, sino que solo tienen carácter descriptivo con respecto a los componentes formadores de sales contenidos en las mismas.

- 20 Esto se aplica de igual manera si los intermedios de síntesis y los ejemplos de realización o las sales de los mismos se obtuvieron mediante los procedimientos de preparación y/o purificación descritos en la forma de solvatos, por ejemplo hidratos, cuya composición estequiométrica (si es de un tipo definido) no se conoce.

Compuestos de partida

Ejemplo 1A

7-Metoxi-2-tioxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo

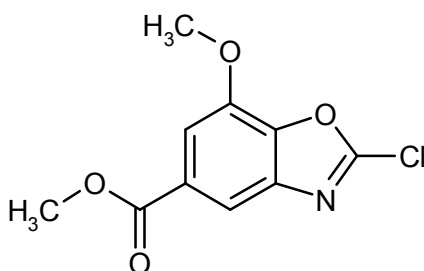


- 30 Se disolvieron 20,0 g (101 mmol) de 3-amino-4-hidroxi-5-metoxibenzoato de metilo y 17,9 g (112 mmol) de O-etilditiocarbonato de potasio en piridina (400 ml), y la solución se agitó a reflujo durante 3 horas (de forma análoga a la bibl.: R. Lok et al., J. Org. Chem. 1996, 61, 3289-3297). La mezcla de reacción se enfrió posteriormente y se vertió en una mezcla de hielo (600 g) y solución de cloruro de hidrógeno acuoso concentrado (60 ml). El sólido formado se separó por filtración a vacío y se lavó con agua (5 x 200 ml). El sólido se secó inicialmente a 50 °C/40 hPa y posteriormente a alto vacío. Rendimiento: 23,3 g (96 % d. t.).

- 35 CL-EM (Procedimiento 1A): T_r = 0,79 min; EM (IEPpos): m/z = 240 [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14,1 (s. a., 1H), 7,45 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Ejemplo 2A

2-Cloro-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo

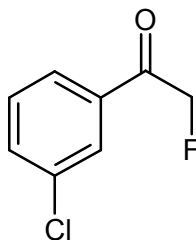


Se suspendieron 150 g (627 mmol) de 7-metoxi-2-tioxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-carboxilato en cloruro de tionilo (450 ml), se mezclaron con cantidades catalíticas de *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) y se agitó posteriormente durante 3 h (de forma análoga a la bibli.: R. Lok et al., J. Org. Chem. 1996, 61, 3289-3297). Se agregó de nuevo *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml), y se agitó a 70 °C hasta que el desprendimiento de gas hubo cesado (aprox. 4 h). La solución de reacción se concentró a vacío y el residuo se coevaporó con diclorometano (2 x 200 ml) para eliminar completamente el cloruro de tionilo. El sólido se secó a alto vacío y luego se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano). De forma alternativa, el producto bruto se puede usar también posteriormente de manera directa. Rendimiento: 125,6 g (82 % d. t.).

CL-EM (Procedimiento 1A): $T_r = 1,00$ min; EM (IEPpos): $m/z = 242$ [M+H]⁺;
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7,99 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).

Ejemplo 3A

1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetanol



15 Procedimiento 1:

Inicialmente se cargaron en acetonitrilo (850 ml) 50,7 g (161 mmol) de trihidrato de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio, 22,1 g (214 mmol) de fluoruro de zinc y 6,22 g (107 mmol) de fluoruro de potasio y se agitó a 80 °C durante 1 h (de forma análoga a la bibli.: X. Zou et al., J. Fluorine Chem. 2010, 131, 340-344). Posteriormente se agregaron gota a gota 50,0 g (214 mmol) de 2-bromo-1-(3-clorofenil)etanol en acetonitrilo (210 ml) a esta temperatura durante un período de 3 h, y se agitó posteriormente a 80 °C durante otras 3 h. La solución de reacción se enfrió hasta TA y las sales precipitadas se separaron por filtración a través de una placa filtrante de vidrio. El filtrado se concentró a vacío, se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo de forma repetida con *tert*-butil metil éter. Más sales precipitadas se eliminaron por filtración. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Posteriormente, el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10-1). Rendimiento: 27,0 g (58 % d. t., pureza 80 %).

CG-EM (Procedimiento 1B): $T_r = 3,73$ min; EM (IEPpos): $m/z = 172$ [M+H]⁺;
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7,91 (m, 1H), 7,85 (da, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,60 (m, 1H), 5,85 (d, 2H).

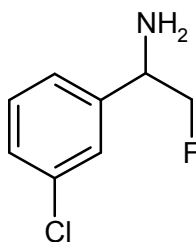
Procedimiento 2:

Se agregaron 45,8 g (129 mmol) de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano-bis-tetrafluoroborato (Selectfluor) a 10,0 g (64,7 mmol) de 1-(3-clorofenil)etanol en metanol (80,0 ml) y posteriormente, en diez porciones, se agitó en el microondas (sintetizador Biotage) a 110 °C durante 2,5 h (de forma análoga a la bibli.: B. H. Hoff et al., Tetrahedron 2009, 65, 9550-9556.). Posteriormente se agregaron 5 ml de agua en cada caso, y se agitaron en el microondas a 110 °C durante 1 h. Las mezclas de reacción se combinaron posteriormente, el metanol se eliminó a vacío, el residuo se diluyó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 12,5 g (86 % d. t., pureza 77 %).

CG-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 3,56$ min; EM (IEPpos): $m/z = 172$ [M]⁺.

Ejemplo 4A

1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetanamina [racemato]

Procedimiento 1:

Se agregaron gota a gota 82,0 g (86,3 ml, 289 mmol) de tetraisopropóxido de titanio a 24,9 g (144,0 mmol) de 1-(3-clorofenil)-2-fluoroetanona en solución de amoníaco etanólico 2 M (361 ml, 722 mmol), la temperatura se mantuvo a 20 °C mediante enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó posteriormente a TA durante toda la noche. A 10 °C, se agregaron posteriormente 8,19 g (216 mmol) de borohidruro de sodio en porciones y se agitó a TA durante 6 h. Otros 1,64 g (43,2 mmol) de borohidruro de sodio se agregaron posteriormente y se agitó durante toda la noche. Se agregó solución de cloruro de hidrógeno acuoso semiconcentrado (300 ml) a la solución de reacción, y se diluyó posteriormente con agua (1,0 l) (pH = 2). Se extrajo con *tert*-butil metil éter (3 x 500 ml), y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Rendimiento: 10,5 g (pureza: 58 %).

La fase acuosa se ajustó a pH = 10 con solución de hidróxido de sodio acuoso de 45 % de concentración, se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con *tert*-butil metil éter (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Esto dio otros 12,9 g (51 % d. t.) del producto deseado. CL-EM (Procedimiento 5A): $T_r = 1,93$ min; EM (IEPpos): $m/z = 174$ $[M+H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,50 (s, 1H), 7,40-7,27 (m, 3H), 4,45 (mc, 1H), 4,32 (mc, 1H), 4,12 (dt, 1H), 2,10 (s. a., 2H).

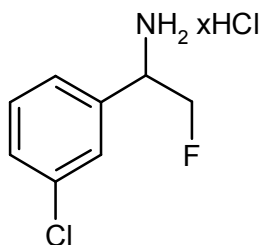
Las fracciones del producto se combinaron y se usaron para la próxima etapa sin purificación posterior.

Procedimiento 2:

En una atmósfera de argón, se disolvieron 8,20 g (38,0 mmol, pureza: 80 %) de 1-(3-clorofenil)-2-fluoroetanona en solución 2 M de amoníaco etanólico (95 ml, 190 mmol), se agregaron 21,6 g (22,8 ml, 76,0 mmol) de tetraisopropóxido de titanio y se agitó a TA durante 16 h. Posteriormente se agregaron 1,51 g (57,3 mmol) de borohidruro de sodio y se agitó a TA durante 5 h. Se agregaron otros 700 mg (18,5 mmol) de borohidruro de sodio y se agitó a TA durante toda la noche. Usando solución acuosa 6 M de cloruro de hidrógeno, la solución de reacción se ajustó a pH = 2 y luego se extrajo tres veces con *tert*-butil metil éter. La fase acuosa se ajustó a pH = 10 con hidróxido de sodio, se saturó con cloruro de sodio y se extrajo cuatro veces con *tert*-butil metil éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El compuesto objetivo se usó para la próxima etapa sin purificación posterior. Rendimiento: 7,32 g (90 % d. t., pureza: 81 %). CL-EM (Procedimiento 5A): $T_r = 1,92$ min; EM (IEPpos): $m/z = 174$ $[M+H]^+$;

Ejemplo 5A

Clorhidrato 1-(3-clorofenil)-2-fluoroetanamina [racemato]

Procedimiento 1:

En una atmósfera de argón, se agregaron 6,52 g (6,87 ml 23,0 mmol) de tetraisopropóxido de titanio a 2,00 g (11,5 mmol) de 1-(3-clorofenil)-2-fluoroetanona en solución 2 M de amoníaco etanólico (28,7 ml, 57,4 mmol), y se agitó a TA durante 16 h. Posteriormente se agregaron 654 mg (17,3 mmol) de borohidruro de sodio y se agitó a TA durante 5 h. Se agregaron otros 350 mg (9,25 mmol) de borohidruro de sodio y se agitó a TA durante toda la noche. La solución de reacción se vertió en solución de amoníaco acuoso de 25 % de concentración (100 ml) y posteriormente se filtró a través de tierra de diatomeas. Se agregó *tert*-butil metil éter (200 ml) al filtrado y se extrajo. Después de la separación de fase, la fase acuosa se extrajo con *tert*-butil metil éter (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se

secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se disolvió en éter dietílico/tetrahidrofurano (5:1; 60 ml), y posteriormente se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10,0 ml). El sólido formado se separó por filtración a vacío, se lavó con un poco de éter dietílico y se secó a alto vacío. Rendimiento: 1,54 g (63 % d. t.).

5 CL-EM (Procedimiento 5A): $T_r = 1,94$ min; EM (IEPpos): $m/z = 174$ $[M+H-HCl]^+$;
RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8,98 (s. a., 3H), 7,70 (s, 1H), 7,60-7,47 (m, 3H), 4,88-4,67 (m, 3H).

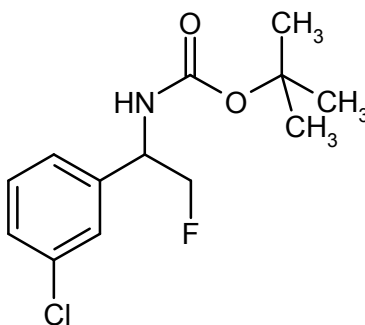
Procedimiento 2:

10 Se agregaron gota a gota 1,10 kg (1,16 l, 3,88 mol) de tetraisopropóxido de titanio a 335 g (194,0 mmol) de 1-(3-clorofenil)-2-fluoroetanona en solución 2 M de amoníaco etanólico (4,85 l, 9,71 mmol), (la temperatura se mantuvo a 20 °C mediante enfriamiento con hielo) y se agitó posteriormente a TA durante toda la noche. A 10 °C, se agregaron posteriormente 110 g (2,91 mol) de borohidruro de sodio en cuatro porciones, y se agitó a TA durante 36 h. Se agregaron otros 29,4 g (776 mmol) de borohidruro de sodio y se agitó a TA durante 1 h. La solución de reacción se vertió en solución 2 M de amoníaco acuoso (4,85 l) y las sales precipitadas se separaron por filtración a través de una placa filtrante a vacío. Se agregaron *terc*-butil metil éter (14 l) y agua (50 l) al filtrado, se extrajo y se agregó entonces solución de cloruro de sodio acuoso al 5 % para facilitar la separación de las fases. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo nuevamente con *terc*-butil metil éter (5 l), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se disolvió en éter dietílico/tetrahidrofurano (10:1; 1,1 l) y posteriormente se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (385 ml) con agitación y enfriamiento con hielo. El sólido blanco precipitado se separó por filtración a vacío, se lavó con un poco de éter dietílico y se secó a alto vacío. Rendimiento: 261 g (77 % d. t.).

20 CL-EM (Procedimiento 5A): $T_r = 1,93$ min; EM (IEPpos): $m/z = 174$ $[M+H-HCl]^+$;

Ejemplo 6A

[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]carbamato de *terc*-butilo [racemato]



25 Procedimiento 1:

Se suspendieron 7,47 g (43,3 mmol) de 1-(3-clorofenil)-2-fluoroetanamina [racemato] en diclorometano (150 ml), en primer lugar se mezclaron con 9,14 g (12,6 ml, 90,4 mmol) de trietilamina y luego con 10,3 g (47,3 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo y se agitó a TA durante toda la noche. La solución de reacción se lavó con solución de cloruro de hidrógeno acuoso 0,5 N (100 ml), solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (agua/acetronitrilo). Rendimiento: 7,23 g (61 % d. t.).

30 CL-EM (Procedimiento 1A): $T_r = 1,10$ min; EM (IEPpos): $m/z = 218$ $[M+H-C_4H_9]^+$;
RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,72 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41-7,29 (m, 3H), 4,89 (m_c, 1H), 4,59-4,45 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

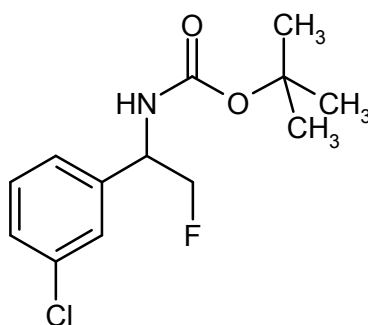
35 Procedimiento 2:

En una atmósfera de argón se suspendieron 41,5 g (198 mmol) de clorhidrato 1-(3-clorofenil)-2-fluoroetanamina [racemato] en diclorometano (200 ml), y posteriormente se agregaron primero 80,0 g (110 ml, 790 mmol) de trietilamina y luego diclorometano (200 ml). Se agregaron 31,0 g (142 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo (100 ml) y se agitó a TA durante toda la noche. Se agregaron otros 9,91 g (45,4 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo y se agitó hasta que la conversión casi se completó (control por CCF). La solución de reacción se lavó con solución de cloruro de hidrógeno acuoso 1 N (2 x 100 ml) y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 51,0 g (94 % d. t.).

40 CL-EM (Procedimiento 7A): $T_r = 3,25$ min; EM (IEPpos): $m/z = 218$ $[M+H-C_4H_9]^+$.

Ejemplo 7A

45 [1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]carbamato de *terc*-butilo [isómero 1 enantioméricamente puro]

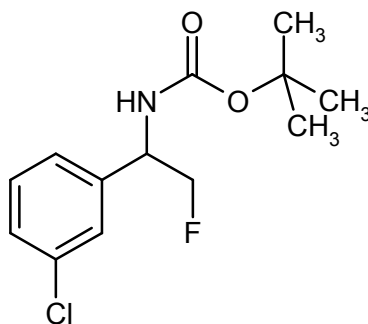


La separación de los enantiómeros sobre una fase quiral de 7,23 g del compuesto del ejemplo 6A de acuerdo con el procedimiento 6D dio 3,05 g del ejemplo 7A (isómero 1 enantioméricamente puro) y 3,05 g del ejemplo 8A (isómero 2 enantioméricamente puro).

- 5 HPLC (procedimiento 6E): $T_r = 5,01$ min, 99,0 % de ee;
 CL-EM (Procedimiento 7A): $T_r = 3,26$ min; EM (IEPpos): $m/z = 218$ $[M+H-C_4H_9]^+$;
 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,72 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42-7,27 (m, 3H), 4,89 (mc, 1H), 4,59-4,45 (m, 1H), 4,44-4,31 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 8A

- 10 [1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]carbamato de *tert*-butilo [isómero 2 enantioméricamente puro]

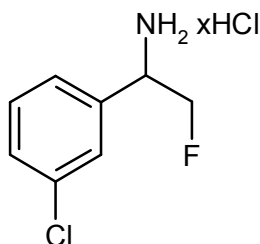


La separación de los enantiómeros sobre una fase quiral de 7,23 g del compuesto del ejemplo 6A de acuerdo con el procedimiento 6D dio 3,05 g del ejemplo 7A (isómero 1 enantioméricamente puro) y 3,05 g del ejemplo 8A (isómero 2 enantioméricamente puro).

- 15 HPLC (procedimiento 6E): $T_r = 7,46$ min, 99,0 % de ee;
 CL-EM (procedimiento 7A): $T_r = 3,26$ min; EM (IEPpos): $m/z = 218$ $[M+H-C_4H_9]^+$;
 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,72 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42-7,28 (m, 3H), 4,89 (mc, 1H), 4,58-4,45 (m, 1H), 4,44-4,30 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 9A

- 20 Clorhidrato 1-(3-clorofenil)-2-fluoroetanamina [isómero enantioméricamente puro]



- 25 Inicialmente se cargaron en 1,4-dioxano (50 ml) 17,3 g (63,2 mmol) de [1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]carbamato de *tert*-butilo [isómero 2 enantioméricamente puro], y se agregaron posteriormente 79 ml (316 mmol) de solución de cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano a TA. Se formó un sólido después de un breve período de tiempo. Se agregó 1,4-dioxano (250 ml) y posteriormente se agregaron 31,6 ml (126 mmol) de solución de cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano y se agitó a TA durante toda la noche. La suspensión formada se concentró completamente a vacío, el

residuo se mezcló mediante agitación con *tert*-butil metil éter (200 ml), se filtró y el residuo filtrado se lavó con *tert*-butil metil éter (2 x 50 ml). El sólido formado se secó a alto vacío. Rendimiento: 13,2 g (99 % d. t.).

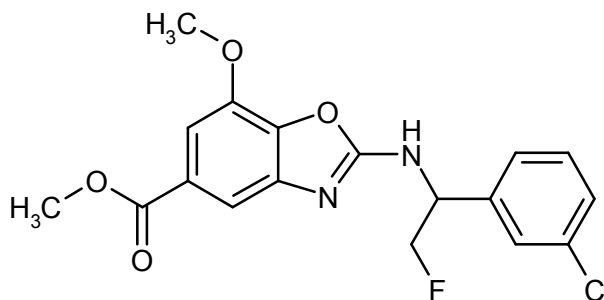
Rotación óptica: $[\alpha]_D^{19,9} = 27,06^\circ$ (c = 0,51, metanol),

CL-EM (procedimiento 5A): $T_r = 1,94$ min; EM (IEPpos): m/z = 174 [M+H]⁺;

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,91 (s. a., 3H), 7,68 (s, 1H), 7,55-7,47 (m, 3H), 4,89-4,66 (m, 3H).

Ejemplo 10A

2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo [racemato]

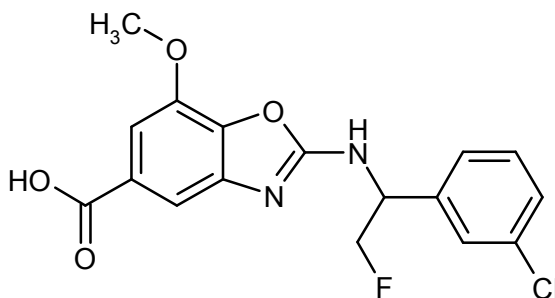


10 A TA se agregaron 2,22 g (2,99 ml, 17,2 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a 1,82 g (5,73 mmol, pureza: 78 %) de 2-cloro-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo y 2,03 g (5,73 mmol, pureza: 49 %) de 1-(3-clorofenil)etanamina [racemato] en 1,4-dioxano (78 ml) y luego se agitó durante 1 h. La solución de reacción se agitó a reflujo durante 5 h y posteriormente se agitó a TA durante toda la noche. Entonces se concentró a vacío, el residuo se recogió en éter dietílico y se agregó un poco de diclorometano, se agitó y el sólido precipitado se filtró a vacío y se lavó con éter dietílico. Rendimiento: 1,42 g (37 % d. t., pureza: 56 %). El filtrado se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua), para dar otros 665 mg (22 % d. t., pureza: 71 %) del producto deseado.

15 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 1,10$ min; EM (IEPpos): m/z = 379 [M+H]⁺;

Ejemplo 11A

Ácido 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxílico [racemato]

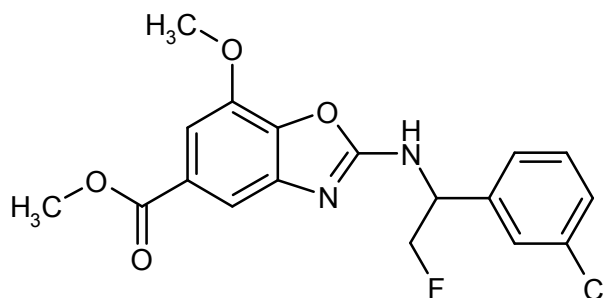


20 Se disolvieron 628 mg (1,31 mmol, pureza: 79 %) de 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo [racemato] en 1,4-dioxano (80 ml) y posteriormente se agregó solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N (20 ml). Se agitó a TA durante 18 h. Entonces, la mayor parte del 1,4-dioxano se eliminó a vacío, el residuo se recogió en solución de cloruro de hidrógeno acuoso 1 N y se extrajo de forma repetida con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se mezcló mediante agitación con acetonitrilo, el sólido precipitado se separó por filtración a vacío y se secó a alto vacío. Rendimiento: 134 mg (17 % d. t., pureza 60 %). El filtrado se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua) y se obtuvo una segunda cantidad de producto. Rendimiento: 137 mg (23 % d. t., pureza 80 %).

25 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,93$ min; EM (IEPpos): m/z = 365 [M+H]⁺;

Ejemplo 12A

30 2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo [isómero enantioméricamente puro]

**Procedimiento 1:**

5 Bajo argón inicialmente se cargaron 15,2 g (62,8 mmol) de 2-cloro-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) y a continuación a TA se agregaron 13,2 g (62,8 mmol) de clorhidrato de 1-(3-clorofenil)-2-fluoroetanamina [ejemplo 9A, isómero enantioméricamente puro] y 32,5 g (43,8 ml, 251 mol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La solución de reacción se agitó a 70 °C (temperatura del baño de aceite) durante 2 h y se agregaron otros 264 mg (1,26 mmol) de clorhidrato 1-(3-clorofenil)-2-fluoroetanamina [ejemplo 9A]. Se agitó a 70 °C (temperatura del baño de aceite) durante 1 h, luego se enfrió y se vertió en agua helada. Después de la separación de las fases se agregó *tert*-butil metil éter (500 ml) a la fase acuosa y se agitó durante 10 min. La suspensión formada se filtró a través de una placa filtrante de vidrio a vacío, el sólido se mezcló mediante agitación de forma repetida con *tert*-butil metil éter y se filtró a vacío. La fase acuosa se extrajo con *tert*-butil metil éter (2 x 300 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El residuo se mezcló mediante agitación de nuevo con *tert*-butil metil éter, se filtró y se concentró a vacío. Ambas fracciones sólidas se combinaron posteriormente y se secaron a alto vacío. Rendimiento: 18,4 g (77 % d. t.).

15 CL-EM (procedimiento 5A): $T_r = 2,56$ min; EM (IEPpos): $m/z = 379$ [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,10 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50-7,35 (m, 4H), 7,31 (d, 1H), 5,26 (m_c, 1H), 4,82-4,53 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

Procedimiento 2:

20 Bajo argón inicialmente se cargaron 125 g (517 mmol) de 2-cloro-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo en *N,N*-dimetilformamida (850 ml) y se agregaron a TA 114 g (543 mmol) de clorhidrato de 1-(3-clorofenil)-2-fluoroetanamina y 267 g (360 ml, 2,07 mol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La solución de reacción se agitó a 70 °C (temperatura de baño de aceite) durante 4 h, posteriormente se agregaron 8,69 g (41,4 mmol) de clorhidrato 1-(3-clorofenil)-2-fluoroetanamina y se agitó a TA durante toda la noche (aprox. 14 h). Se agregaron otros 1,09 g (5,17 mmol) de clorhidrato 1-(3-clorofenil)-2-fluoroetanamina, se agitó a 70 °C (temperatura del baño de aceite) durante 2 h y luego se concentró a vacío. El residuo se recogió en *tert*-butil metil éter (2,0 l) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 1,0 l). A vacío, la fase orgánica se concentró hasta aprox. un tercio de su volumen original y a continuación el sólido precipitado se separó por filtración a vacío. El sólido precipitado en la fase acuosa se separó por filtración de igual modo a vacío y posteriormente se lavó con *tert*-butil metil éter (2x 100 ml). Los sólidos combinados se secaron a alto vacío. Rendimiento: 181 g (92 % d. t.).

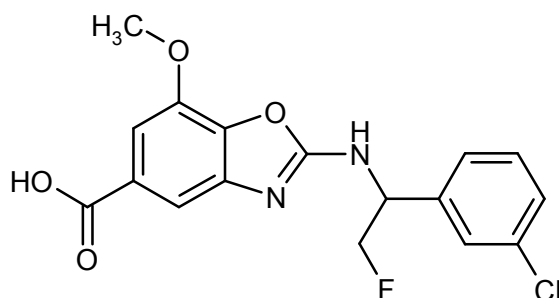
30 Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20, \pm} = 77,20$ ° (c = 0,465, metanol);

CL-EM (procedimiento 5A): $T_r = 2,57$ min; EM (IEPpos): $m/z = 379$ [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,11 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51-7,35 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 5,27 (m_c, 1H), 4,83-4,50 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

Ejemplo 13A

35 Ácido 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxílico [isómero enantioméricamente puro]

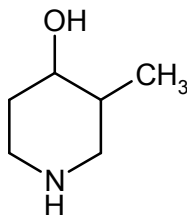


Inicialmente se cargaron 181 g (478 mmol) de 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo [isómero enantioméricamente puro] en 1,4-dioxano (2,4 l) y a continuación se agregó una solución fría (aprox. 8 °C) de 425 g (287 ml, 4,78 mol) de solución de hidróxido de sodio acuoso de 45 % de concentración en agua (2,35 l). Se agitó a TA durante 4 h y posteriormente se diluyó con agua (2,0 l). La solución de reacción se extrajo con *tert*-butil metil éter (2 x 1,0 l), se agregó hielo a la fase acuosa y la fase acuosa se acidificó con solución de cloruro de hidrógeno concentrado (aprox. 450 ml). Se agitó a 10 °C durante 15 min, el sólido precipitado se separó por filtración a vacío y el residuo se lavó con agua (2 x 1,0 l), se dejó a TA durante toda la noche, posteriormente se secó a 60 °C durante 4 h y luego a 50 °C a vacío hasta que la masa quedó constante. Rendimiento: 172 g (98 % d. t., pureza: 89 %).

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,92$ min; EM (IEPpos): $m/z = 365$ [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,85 (s. a., 1H), 9,06 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,31 (d, 1H), 5,32-5,20 (m, 1H), 4,81-4,54 (m, 2H), 3,95 (s, 3H).

Ejemplo 14A

3-Metilpiperidin-4-ol [diastereómero *trans* racémico, 2 isómeros]



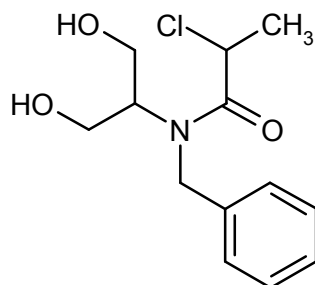
Inicialmente se cargaron 2,82 g (13,7 mmol) de 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ol [diastereómero *trans* racémico, 2 isómeros; bibl.: M.-J. Blanco-Pilado et al., documento WO 2004/094380 A1] en etanol (250 ml), se agregaron 1,46 g de paladio sobre carbón (al 10 %) y se agitó a TA y una atmósfera de hidrógeno de 350 kPa en un aparato Parr durante toda la noche. La solución de reacción se filtró para eliminar el catalizador y el filtrado se concentró a vacío. Rendimiento: 1,26 g (79 % d. t.).

CG-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 2,23$ min; EM (IEPpos): $m/z = 115$ [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 4,48 (s. a., 1H), 2,95-2,75 (m, 3H), 2,37 (td, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,68 (m_c, 1H), 1,27-1,13 (m, 2H), 0,83 (d, 3H).

Ejemplo 15A

N-Bencil-2-cloro-*N*-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)propanamida [racemato]



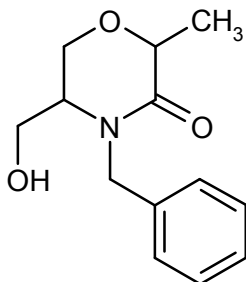
Inicialmente se cargaron 60,5 g (334 mmol) de 2-(bencilamino)propano-1,3-diol [bibl.: W. Lacôte et al., Org. Lett. 2011, 13, 5990-5993] en *iso*-propanol (0,93 l), se enfrió hasta 0 °C y se agregaron 50,7 g (69,8 ml, 501 mmol) de trietilamina. Posteriormente se agregaron gota a gota 50,9 g (38,9 ml, 401 mmol) de cloruro de 2-cloropropionilo

[racemato]. La solución de reacción se dejó enfriar hasta TA y posteriormente se concentró a vacío. Se agregó solución cloruro de hidrógeno acuoso 0,5 N al residuo y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 91,7 g (94 % d. t.).

- 5 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,71$ min; EM (IEPpos): $m/z = 272$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 16A

4-Bencil-5-(hidroximetil)-2-metilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 4 isómeros]

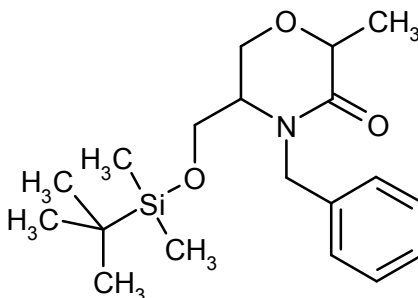


- 10 Inicialmente se cargaron 81,3 g (272 mmol, pureza: 91 %) de *N*-bencil-2-cloro-*N*-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)propanamida [racemato] en *iso*-propanol (600 ml), se enfrió hasta 0 °C y se agregaron 91,6 g (817 mmol) de *tert*-butilato de potasio. La solución de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó a TA durante toda la noche. La mayor parte del *iso*-propanol se eliminó a vacío y el residuo se recogió en diclorometano. La mezcla se lavó con agua, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 61,7 g (96 % d. t., relación diastereomérica aprox. 7:3).

- 15 CL-EM (procedimiento 2A): $T_r = 0,61$ min (diastereómero 1, 2 isómeros), $T_r = 0,62$ min (diastereómero 2, 2 isómeros);
EM (IEPpos): $m/z = 236$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 17A

- 20 4-Bencil-5-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-2-metilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 4 isómeros]

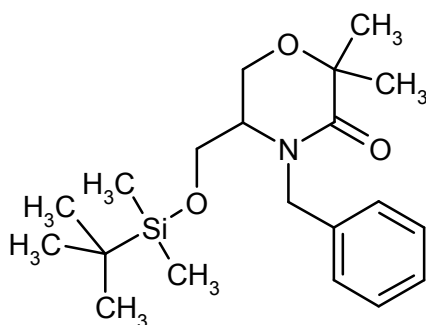


- 25 Inicialmente se cargaron 21,5 g (91,4 mmol) de 4-bencil-5-(hidroximetil)-2-metilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 4 isómeros] en *N,N*-dimetilformamida (126 ml), y se agregaron a TA 12,4 g (183 mmol) de imidazol y luego 14,5 g (96,0 mmol) de cloruro de *tert*-butildimetilsililo. Se agitó durante 2 h y a continuación la mayor parte del disolvente se eliminó a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo/agua y la fase orgánica se lavó con agua, solución de cloruro de hidrógeno acuoso 0,4 N, solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 31,2 g (97 % d. t., relación diastereomérica aprox. 7:3).

- 30 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 1,41$ min; EM (IEPpos): $m/z = 350$ $[M+H]^+$;
RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,38-7,18 (m, 5H), 5,00 (d, 0,3H), 4,95 (d, 0,7H), 4,32-4,19 (m, 2H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,75-3,62 (m, 3H), 3,32-3,26 (m, 0,3H), 3,19-3,13 (m., 0,7H), 1,35 (d, 0,9H), 1,32 (d, 2,1H), 0,84-0,80 (m, 9H), 0,04--0,03 (m, 6H).

Ejemplo 18A

4-Bencil-5-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-2,2-dimetilmorfolin-3-ona [racemato]

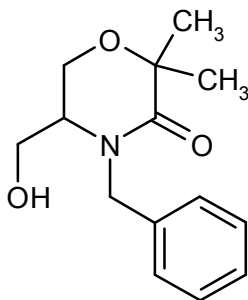


5 Inicialmente se cargaron 17,0 g (70,7 mmol) de 4-bencil-5-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-2-metilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 4 isómeros] en tetrahidrofurano (340 ml) y se agregaron 32,4 ml (58,4 mmol) de solución de diisopropilamida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano/*n*-heptano/etilbenceno) a -78 °C. Se calentó lentamente hasta 0 °C y se agregaron posteriormente 8,97 g (3,94 ml, 63,2 mmol) de yodometano. Después de 1,5 h se enfrió nuevamente hasta -78 °C y se agregaron 5,40 ml (9,73 mmol) de solución de diisopropilamida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano/*n*-heptano/etilbenceno). Entonces se calentó hasta 0 °C y se agregaron 2,07 g (0,91 ml, 14,6 mmol) de yodometano. Después de 1 h, se agregó agua a la solución de reacción con enfriamiento, el tetrahidrofurano se eliminó a vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y luego se lavó con agua y solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 19,8 g (98 % d. t., pureza: 88 %).

10 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 1,45$ min; EM (IEPpos): $m/z = 364$ [M+H]⁺.

Ejemplo 19A

4-Bencil-5-(hidroximetil)-2,2-dimetilmorfolin-3-ona [racemato]



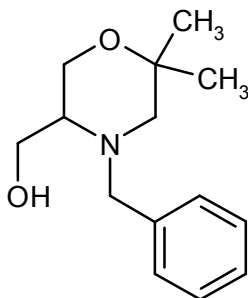
15 Inicialmente se cargaron 18,1 g (43,8 mmol, pureza: 88 %) de 4-bencil-5-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-2,2-dimetilmorfolin-3-ona [racemato] en tetrahidrofurano (329 ml), se agregaron 110 ml (110 mmol) de solución de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano) a TA y se agitó durante toda la noche. La solución de reacción se concentró posteriormente a vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano, diclorometano/metanol 100:3). Rendimiento: 9,99 g (89 % d. t.).

20 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,73$ min; EM (IEPpos): $m/z = 250$ [M+H]⁺;
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7,43-7,35 (m, 2H), 7,34-7,21 (m, 3H), 5,09-4,98 (m, 2H), 4,23 (d, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,15 (t. a., 1H), 1,42 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

25

Ejemplo 20A

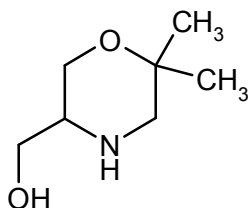
(4-Bencil-6,6-dimetilmorfolin-3-il)metanol [racemato]



- 5 Inicialmente se cargó 1,00 g (4,01 mmol) de 4-bencil-5-(hidroximetil)-2,2-dimetilmorfolin-3-ona [racemato] en tetrahidrofurano (39 ml), se agregaron 8,02 ml (16,0 mmol) de solución 2 M de complejo de borano/sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano bajo argón y se agitó a reflujo durante 2 h. Se enfrió posteriormente hasta 0 °C, se agregó metanol (10 ml) cuidadosamente y se agitó a reflujo durante 30 min. Posteriormente se concentró completamente a vacío, el residuo se recogió en acetonitrilo y se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo/agua, isocrático). Rendimiento: 587 mg (58 % d. t.).
CL-EM (procedimiento 5A): $T_r = 2,19$ min; EM (IEPpos): $m/z = 236$ [M+H]⁺.

Ejemplo 21A

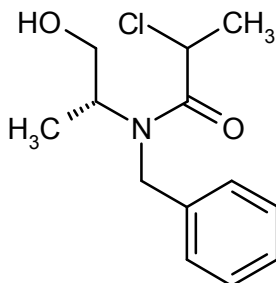
(6,6-Dimetilmorfolin-3-il)metanol [racemato]



- 10 Inicialmente se cargaron 587 mg (2,49 mmol) de (4-bencil-6,6-dimetilmorfolin-3-il)metanol [racemato] en etanol (20 ml) y se agregaron 58,7 mg de paladio sobre carbono (al 10 %) y 29,4 mg de hidróxido de paladio sobre carbón (al 20 %) bajo argón y se agitó posteriormente en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante toda la noche. La solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el residuo se lavó con etanol. El filtrado se
15 concentró a vacío y el producto se secó a alto vacío. Rendimiento: 385 mg (cuant.).
CL-EM (procedimiento 6A): $T_r = 0,68$ min; EM (IEPpos): $m/z = 146$ [M+H]⁺;
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 4,54 (t, 1H), 3,46 (dd, 1H), 3,30-3,22 (m, 3H), 2,62-2,55 (m, 2H), 2,45 (d, 1H), 2,17 (s. a., 1H), 1,17 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

Ejemplo 22A

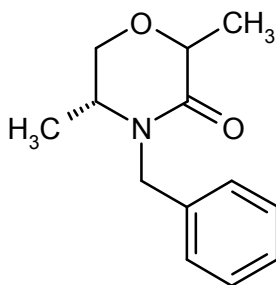
- 20 N-Bencil-2-cloro-N-[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]propanamida [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]



- 25 Inicialmente se cargaron 16,4 g (99,3 mmol) de (2R)-2-(bencilamino)propan-1-ol [bibl.: T. J. Tewson et al., Synthesis 2002, 6, 766-770] en *iso*-propanol (500 ml), se enfrió hasta 0 °C y se agregaron 20,1 g (27,7 ml, 199 mmol) de trietilamina. Posteriormente se agregaron gota a gota 13,9 g (10,8 ml, 109 mmol) de cloruro de 2-cloropropionilo [racemato], y la solución de reacción se dejó calentar hasta TA, se agitó durante toda la noche y a continuación se concentró a vacío. Se agregó solución cloruro de hidrógeno acuoso 0,5 N al residuo y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 24,3 g (88 % d. t., pureza: 92 %, relación diastereomérica aprox. 1:1).
30 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,80$ min (diastereómero 1), $T_r = 0,84$ min (diastereómero 2);
EM (IEPpos): $m/z = 256$ [M+H]⁺.

Ejemplo 23A

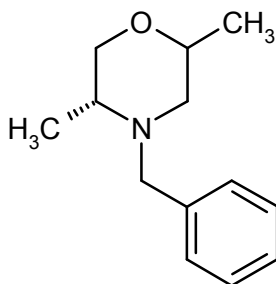
(5R)-4-Bencil-2,5-dimetilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]



- 5 Inicialmente se cargaron 30,0 g (109 mmol, pureza: 93 %) de *N*-bencil-2-cloro-*N*-[(2*R*)-1-hidroxipropan-2-il]propanamida [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en *iso*-propanol (588 ml), se enfrió hasta 0 °C y se agregaron 49,0 g (436 mmol) de *tert*-butilato de potasio. La solución de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante toda la noche. La mayor parte del *iso*-propanol se eliminó a vacío y el residuo se recogió en agua. Se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 22,8 g (93 % d. t.).
CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,85$ min; EM (IEPpos): $m/z = 220$ [M+H]⁺.

Ejemplo 24A

- 10 (5*R*)-4-Bencil-2,5-dimetilmorfolina [isómeros enantioméricamente puros 1+2]



- 15 Inicialmente se cargaron 27,0 g (123 mmol) de (5*R*)-4-bencil-2,5-dimetilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en tetrahidrofurano (400 ml), se agregaron 184 ml (369 mmol) de solución 2 M de complejo de borano/sulfuro de dimetil en tetrahidrofurano bajo argón y se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió posteriormente hasta 0 °C, se agregó metanol (200 ml) cuidadosamente y se agitó a reflujo durante 2 h. Posteriormente la mezcla se concentró completamente a vacío, el residuo se recogió en acetonitrilo y se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua, isocrático) y se separó en los diastereómeros. Esto dio 2,60 g (10 % d. t.) del diastereómero 1 enantioméricamente puro que eluye primero, y 9,00 g (35 % d. t.) del diastereómero 2 enantioméricamente puro que eluye más tarde.

- 20 Isómero 1 enantioméricamente puro:

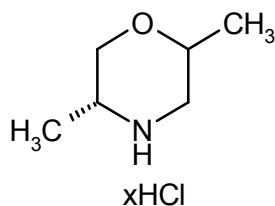
CL-EM (procedimiento 6A): $T_r = 2,30$ min; EM (IEPpos): $m/z = 206$ [M+H]⁺;

Isómero 2 enantioméricamente puro:

CL-EM (procedimiento 6A): $T_r = 2,46$ min; EM (IEPpos): $m/z = 206$ [M+H]⁺.

Ejemplo 25A

- 25 Clorhidrato de (5*R*)-2,5-dimetilmorfolina [isómero 1 enantioméricamente puro]



Inicialmente se cargaron 2,60 g (12,7 mmol) de (5*R*)-4-bencil-2,5-dimetilmorfolina (ejemplo 24A, isómero 1 enantioméricamente puro) en etanol (127 ml) y se agregó solución de cloruro de hidrógeno acuoso 2 N (10,0 ml). Bajo argón se agregaron 363 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y 181 mg de hidróxido de paladio sobre carbón

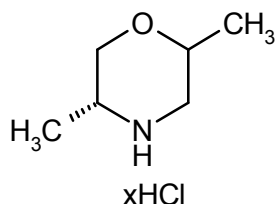
(al 20 %) y se agitó posteriormente en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante toda la noche. La solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el residuo filtrado se lavó con etanol. Se concentró a vacío y el producto deseado se secó a alto vacío. Rendimiento: 2,35 g (cuant.).

EM (procedimiento 1C): $m/z = 116$ $[M+H-HCl]^+$;

- 5 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9,80-9,34 (m. a., 2H), 3,94-3,71 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 1H), 3,23-3,11 (d, 2H), 2,66 (q. a., 1H), 1,15 (d, 3H), 1,11 (d, 3H).

Ejemplo 26A

Clorhidrato de (5*R*)-2,5-dimetilmorfolina [isómero 2 enantioméricamente puro]

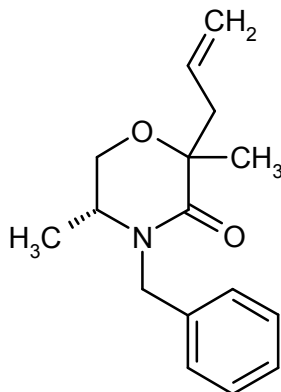


- 10 Inicialmente se cargaron 9,00 g (43,8 mmol) de (5*R*)-4-bencil-2,5-dimetilmorfolina (ejemplo 24A, isómero 2 enantioméricamente puro) en etanol (441 ml) y se agregó solución de cloruro de hidrógeno acuoso 2 N (40,0 ml). Bajo argón se agregaron 1,26 g de paladio sobre carbón (al 10 %) y 628 mg de hidróxido de paladio sobre carbón (al 20 %) y se agitó posteriormente en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante toda la noche. La solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el residuo filtrado se lavó con etanol. Se concentró a vacío y el producto se secó a alto vacío. Rendimiento: 7,83 g (cuant.).

- 15 EM (procedimiento 1C): $m/z = 116$ $[M+H-HCl]^+$;
RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9,97 (s. a., 1H), 9,43 (s. a., 1H), 3,90-3,71 (m, 2H), 3,62 (d, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,06-2,91 (m, 1H), 2,89-2,71 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 1,14 (d, 3H).

Ejemplo 27A

- 20 (5*R*)-2-Alil-4-bencil-2,5-dimetilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]

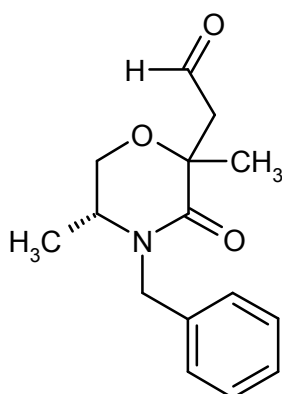


- 25 Inicialmente se cargaron 22,8 g (104 mmol) de (5*R*)-4-bencil-2,5-dimetilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en tetrahidrofurano (1,34 l), bajo argón y a -78 °C se agregaron 146 ml (146 mmol) de solución de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano y se agitó durante 15 min. A -78 °C se agregaron posteriormente 21,0 g (11,4 ml, 125 mmol) de yoduro de alilo, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 3 horas. La reacción se terminó por la adición de solución de cloruro de hidrógeno acuoso saturado y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 27,5 g (77 % d. t., pureza: 75 %).

- 30 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,99$ min; EM (IEPpos): $m/z = 260$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 28A

[(5*R*)-4-Bencil-2,5-dimetil-3-oxomorfolin-2-il]acetaldehído [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]

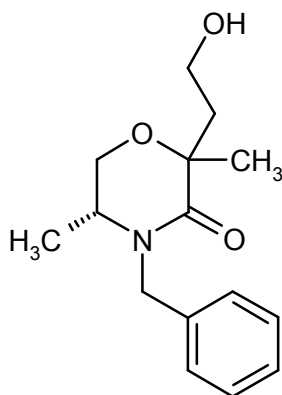


- Inicialmente se cargaron 27,4 g (79,9 mmol, pureza: 75 %) de (5*R*)-2-alil-4-bencil-2,5-dimetilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en tetrahidrofurano (620 ml) y agua (370 ml) y se agregaron 4,35 ml (1,60 mmol) de una solución al 2,5 % de tetróxido de osmio en *tert*-butanol y 51,2 g (240 mmol) de peryodato de sodio a 0 °C. La solución de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante toda la noche. La solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el residuo de filtrado se lavó con tetrahidrofurano. Se concentró a vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo y agua. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó con solución de sulfito de sodio acuoso 1 N (2 x 400 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 23,6 g de producto bruto.
- CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,81$ min (diastereómero 1), $T_r = 0,84$ min (diastereómero 2);

EM (IEPpos): $m/z = 262$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 29A

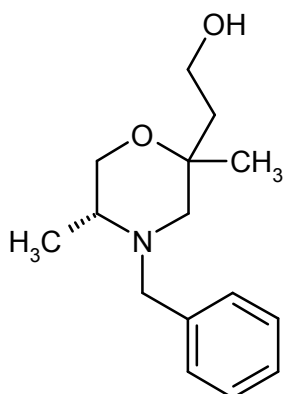
(5*R*)-4-Bencil-2-(2-hidroxi-etil)-2,5-dimetilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]



- Inicialmente se cargaron 7,00 g (aproximadamente 26,8 mmol, producto bruto) de [(5*R*)-4-bencil-2,5-dimetil-3-oxomorfolin-2-il]acetaldehído [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en metanol (200 ml) y se agregaron 3,04 g (80,4 mmol) de borohidruro de sodio a 0 °C. La solución de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 30 min. Posteriormente se agregó agua a la solución de reacción, se eliminó la mayor parte de metanol a vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 6,82 g (70 % d. t., pureza: 73 %).
- CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,71$ min; EM (IEPpos): $m/z = 264$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 30A

2-[(5*R*)-4-Bencil-2,5-dimetilmorfolin-2-il]etanol [isómeros enantioméricamente puros 1+2]



5 Inicialmente se cargaron 6,80 g (18,9 mmol, pureza: 73 %) de (5*R*)-4-bencil-2-(2-hidroxiethyl)-2,5-dimetilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en tetrahidrofurano (191 ml), se agregaron 37,7 ml (75,4 mmol) de solución 2 M de complejo de borano/sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano bajo argón y se agitó a reflujo durante 2 h. Se enfrió posteriormente hasta 0 °C, se agregó metanol (37 ml) cuidadosamente y la mezcla se agitó a reflujo durante 30 min. Se concentró completamente a vacío, el residuo se recogió en acetonitrilo y se sometió directamente a purificación y separación diastereomérica por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua, isocrático). El isómero 1 enantioméricamente puro fue el primer compuesto que eluyó. Rendimiento: 1,34 g (28 % d. t., isómero 1 enantioméricamente puro). El isómero 2 enantioméricamente puro fue el segundo compuesto que eluyó. Rendimiento: 2,28 g (47 % d. t., isómero 2 enantioméricamente puro).

Isómero 1 enantioméricamente puro:

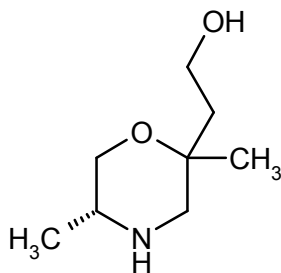
CL-EM (procedimiento 4A): $T_r = 2,55$ min; EM (IEPpos): $m/z = 250$ [M+H]⁺;

Isómero 2 enantioméricamente puro:

CL-EM (procedimiento 4A): $T_r = 2,64$ min; EM (IEPpos): $m/z = 250$ [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 31A**

2-[(5*R*)-2,5-dimetilmorfolin-2-il]etanol [isómero enantioméricamente puro]



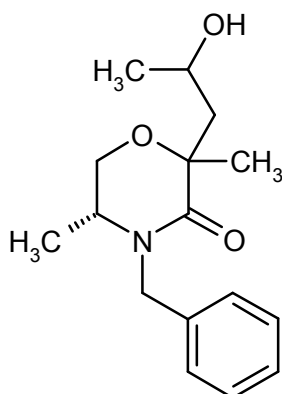
20 Inicialmente se cargaron 2,25 g (9,02 mmol) de 2-[(5*R*)-4-bencil-2,5-dimetilmorfolin-2-il]etanol [isómero 2 enantioméricamente puro] del ejemplo 30A en etanol (90,7 ml), se agregaron 227 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y 113 mg de hidróxido de paladio sobre carbón (al 20 %) bajo argón y se agitó posteriormente en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante toda la noche. La solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el residuo filtrado se lavó con etanol. Se concentró a vacío y el producto se secó a alto vacío. Rendimiento: 1,46 g (cuant.).

EM (IEPpos): $m/z = 160$ [M+H]⁺.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 4,21 (t, 1H), 3,53-3,44 (d, 2H), 3,34 (dd, 1H), 3,14 (t, 1H), 2,65-2,52 (m, 3H), 2,07 (s. a., 1H), 1,52 (td, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,85 (d, 3H).

Ejemplo 32A

(5*R*)-4-Bencil-2-(2-hidroxiopropil)-2,5-dimetilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 4 isómeros]

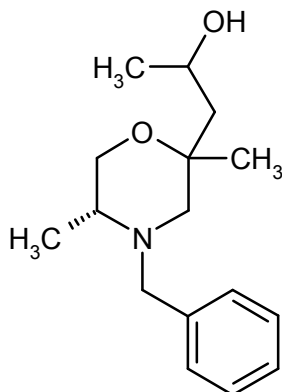


Inicialmente se cargaron 16,8 g (aprox. 64,3 mmol, producto bruto) de [(5*R*)-4-bencil-2,5-dimetil-3-oxomorfolin-2-il]acetaldehído [ejemplo 28A, mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en tetrahidrofurano (275 ml) y se agregaron 77,2 ml (77,2 mmol) de una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano a -78 °C. Se agitó a -78 °C durante 15 min y luego se dejó calentar hasta TA. Posteriormente se agregó cuidadosamente solución de cloruro de amonio acuoso saturado (400 ml) a la solución de reacción, se eliminó la mayoría del tetrahidrofurano a vacío y el residuo se recogió en diclorometano. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 16,2 g de producto bruto.

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,78, 0,80$ min; EM (IEPpos): $m/z = 278 [M+H]^+$.

Ejemplo 33A

1-[(5*R*)-4-Bencil-2,5-dimetilmorfolin-2-il]propan-2-ol [isómeros enantioméricamente puros 1+2+3+4]



Inicialmente se cargaron 16,2 g (aprox. 39,1 mmol, producto bruto) de (5*R*)-4-bencil-2-(2-hidroxiopropil)-2,5-dimetilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 4 isómeros] en tetrahidrofurano (397 ml), se agregaron 78,3 ml (157 mmol) de solución 2 M de complejo de borano/sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano bajo argón y se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió posteriormente hasta 0 °C, se agregó metanol (80 ml) cuidadosamente y se agitó a reflujo durante 30 min. Posteriormente se concentró completamente a vacío, el residuo se recogió en acetonitrilo y se sometió directamente a purificación y separación diastereomérica por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua, isocrático). Aquí, el compuesto objetivo eluyó como tercer componente. Rendimiento: Compuesto objetivo: 3,11 g (29 % d. t.; isómero 3 enantioméricamente puro); isómero 1 enantioméricamente puro: 2,12 g (20 % d. t.); isómero 2 enantioméricamente puro: 506 mg (5 % d. t.); isómero 4 enantioméricamente puro: 1,72 g (16 % d. t.).

Isómero 3 enantioméricamente puro:

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,39$ min; EM (IEPpos): $m/z = 264 [M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,34-7,18 (m, 5H), 4,10 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,48 (dd, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,46 (d, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,88 (d, 1H), 1,44 (dd, 1H), 1,36 (dd, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,01 (d, 3H), 0,98 (d, 3H).

Isómero 1 enantioméricamente puro:

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,43$ min; EM (IEPpos): $m/z = 264 [M+H]^+$;

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 7,33-7,18 (m, 5H), 4,16 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,76 (m_c , 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,26 (dd, 1H), 3,10 (d, 1H), 2,43 (d, 1H), 2,32 (m_c , 1H), 2,10 (dd, 1H), 1,84 (d, 1H), 1,27 (dd, 1H), 1,09-1,06 (m, 6H), 0,98 (d, 3H).

Isómero 2 enantioméricamente puro:

5 CL-EM (procedimiento 1A): T_r = 0,45 min; EM (IEPpos): m/z = 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 7,32-7,20 (m, 5H), 4,11 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,57 (m_c , 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,06 (d, 1H), 2,47 (d, 1H), 2,34 (m_c , 1H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,59 (dd, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,03-0,97 (t, 6H).

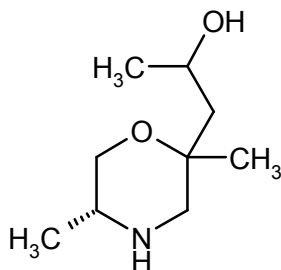
Isómero 4 enantioméricamente puro:

10 CL-EM (procedimiento 1A): T_r = 0,44 min; EM (IEPpos): m/z = 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 7,49 (s, 5H), 4,69 (d, 1H), 4,28-4,15 (m, 2H), 3,86-3,73 (m, 3H), 3,63 (t, 1H), 3,32 (t, 1H), 3,21 (s. a., 1H), 2,84 (d, 1H), 1,52-1,38 (m, 4H), 1,28 (s, 3H), 1,01 (d, 3H).

Ejemplo 34A

1-[(5*R*)-2,5-Dimetilmorfolin-2-il]propan-2-ol [isómero enantioméricamente puro]

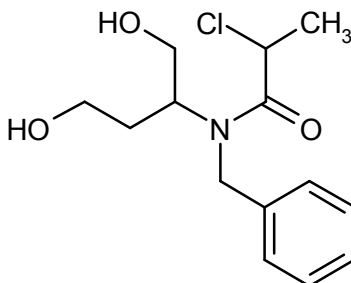


15 Inicialmente se cargaron 3,10 g (11,8 mmol) de 1-[(5*R*)-4-bencil-2,5-dimetilmorfolin-2-il]propan-2-ol [ejemplo 33A, isómero 3 enantioméricamente puro] en etanol (118 ml), se agregaron 296 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y 148 mg de hidróxido de paladio sobre carbón (al 20 %) bajo argón y se agitó posteriormente en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante toda la noche. La solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el residuo filtrado se lavó con etanol caliente (100 ml). Se concentró a vacío y el producto se secó a alto vacío. Rendimiento: 2,06 g (cuant.).

20 CG-EM (Procedimiento 1B): T_r = 3,86 min; EM (IEPpos): m/z = 173 $[\text{M}]^+$;
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 4,20 (d, 1H), 3,87 (s. a., 1H), 3,35 (dd, 1H), 3,16 (t, 1H), 2,67-2,53 (m, 3H), 2,05 (s. a., 1H), 1,44 (dd, 1H), 1,36 (dd, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,04 (d, 3H), 0,85 (d, 3H).

25 Ejemplo 35A

N-Bencil-2-cloro-*N*-(1,4-dihidroxiбутан-2-il)propanamida [mezcla diastereomérica, 4 isómeros]



30 Inicialmente se cargaron 20,6 g (106 mmol) de 2-(bencilamino)butano-1,4-diol [racemato] [bibl.: B. L. Feringa, B. de Lange, Heterocycles 1988, 27, 1197-1205] en *iso*-propanol (500 ml), se enfrió hasta 0 °C y se agregaron 21,4 g (29,4 ml, 211 mmol) de trietilamina. Posteriormente se agregaron gota a gota 16,1 g (12,6 ml, 127 mmol) de cloruro de 2-cloropropionilo [racemato]. Después de 30 min de agitación, se agregaron gota a gota otros 10,4 g (8,37 ml, 84,4 mmol) de cloruro de 2-cloropropionilo [racemato] y la solución de reacción se dejó calentar hasta TA y se concentró a continuación a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (500 ml) y se lavó con solución de cloruro de hidrógeno acuoso 0,5 N (400 ml). La fase acuosa se extrajo de forma repetida con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se usó para el

35 próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 37,5 g (78 % d. t., pureza: 63 %, relación diastereomérica

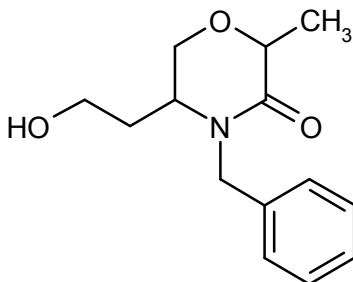
aprox. 2:1).

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,71$ min (diastereómero 1, 2 isómeros), $T_r = 0,72$ min (diastereómero 2, 2 isómeros);

EM (IEPpos): $m/z = 286$ [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 36A**

4-Bencil-5-(2-hidroxiethyl)-2-metilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 4 isómeros]



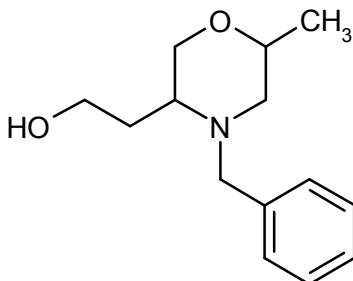
10 Inicialmente se cargaron 37,5 g (82,5 mmol, pureza: 63 %) de *N*-bencil-2-cloro-*N*-(1,4-dihidroxiбутан-2-il]propanamida [mezcla diastereomérica, 4 isómeros] en *iso*-propanol (500 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Posteriormente se agregaron 73,5 g (655 mmol) de *terc*-butilato de potasio en una porción y se agitó a 0 °C durante 1 h. La mayor parte del *iso*-propanol se eliminó a vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución de cloruro de hidrógeno acuoso 1 N (400 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 28,8 g (cuant., pureza: 82 %, relación diastereomérica aprox. 2,5:1).

15 CL-EM (procedimiento 7A): $T_r = 1,42$ min (diastereómero 1, 2 isómeros), $T_r = 1,46$ min (diastereómero 2, 2 isómeros);

EM (IEPpos): $m/z = 250$ [M+H]⁺.

Ejemplo 37A

2-(4-Bencil-6-metilmorfolin-3-il)etanol [racemato]



20 Inicialmente se cargaron 28,8 g (94,7 mmol, pureza: 82 %) de 4-bencil-5-(2-hidroxiethyl)-2-metilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 4 isómeros] en tetrahidrofurano (800 ml), se agregaron 231 ml (462 mmol) de solución 2 M de complejo de borano/sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano bajo argón y a continuación se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió posteriormente hasta 0 °C, se agregó metanol (220 ml) cuidadosamente y se agitó a reflujo durante 30 min. Se concentró a continuación completamente a vacío, se recogieron 6,0 g del residuo en acetonitrilo y se sometió a purificación y separación diastereomérica por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua, isocrático). En este caso, el compuesto objetivo eluyó como segundo componente (diastereómero 2, 2 isómeros). Rendimiento: Diastereómero 2 (2 isómeros): 1,95 g; Diastereómero 1 (2 isómeros): 698 mg.

Diastereómero 2 (2 isómeros):

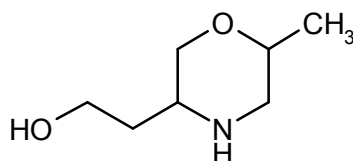
30 CL-EM (procedimiento 4A): $T_r = 2,33$ min; EM (IEPpos): $m/z = 236$ [M+H]⁺;

Diastereómero 1 (2 isómeros):

CL-EM (procedimiento 4A): $T_r = 2,23$ min; EM (IEPpos): $m/z = 236$ [M+H]⁺.

Ejemplo 38A

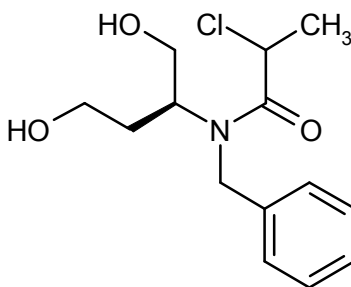
2-(6-Metilmorfolin-3-il)etanol [racemato]



- 5 Inicialmente se cargaron 1,95 g (8,29 mmol) de 2-(4-bencil-6-metilmorfolin-3-il)etanol [diastereómero 2, 2 isómeros del ejemplo 37A] en etanol (83 ml), se agregaron 208 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y 104 mg de hidróxido de paladio sobre carbón (al 20 %) bajo argón y se agitó posteriormente en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante toda la noche. La solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el residuo filtrado se lavó con etanol. Se concentró a vacío y el producto se secó a alto vacío. Rendimiento: 1,37 g (cuant.).
- 10 EM (IEPpos): $m/z = 146 [M+H]^+$.
 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,53-3,41 (m, 5H), 2,69 (m_c , 1H), 2,60-2,43 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 1H), 1,58-1,44 (m, 1H), 1,03 (d, 3H), dos protones no visibles.

Ejemplo 39A

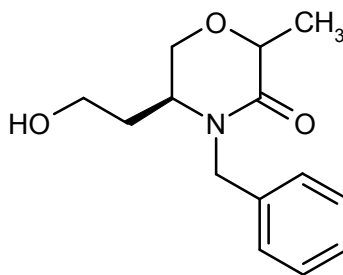
N-Bencil-2-cloro-N-[(2S)-1,4-dihidroxitbutan-2-il]propanamida [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]



- 15 Inicialmente se cargaron 45,1 g (199 mmol, pureza: 86 %) (2S)-2-(bencilamino)butano-1,4-diol [F. Horiuchi, M. Matsui, Agr. Biol. Chem. 1973, 37, 1713-1716] en *iso*-propanol (1,00 l), se enfrió hasta 0 °C y se agregaron 40,2 g (55,4 ml, 397 mmol) de trietilamina. Posteriormente se agregaron gota a gota 37,8 g (29,6 ml, 298 mmol) de cloruro de 2-cloropropionilo [racemato]. Después de 30 min de agitación, se agregaron gota a gota otros 18,9 g (14,8 ml, 149 mmol) de cloruro de 2-cloropropionilo [racemato] y la solución de reacción se dejó enfriar hasta TA y se concentró a continuación a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (1,00 l) y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 71,8 g (cuant., pureza: 82 %, relación diastereomérica aprox. 1:1).
- 20 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,65$ min (isómero 1 enantioméricamente puro), $T_r = 0,67$ min (isómero 2 enantioméricamente puro);
- 25 EM (IEPpos): $m/z = 286 [M+H]^+$.

Ejemplo 40A

(5S)-4-Bencil-5-(2-hidroxietil)-2-metilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]



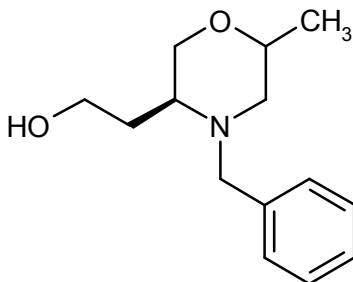
- 30 Inicialmente se cargaron 71,8 g (206 mmol, pureza: 82 %) de N-bencil-2-cloro-N-[(2S)-1,4-dihidroxitbutan-2-il]propanamida [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en *iso*-propanol (1,30 l), y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Posteriormente se agregaron 92,4 g (824 mmol) de *terc*-butilato de potasio en una porción, se agitó a 0 °C durante 30 min. La solución de reacción se dejó calentar hasta TA y el *iso*-propanol se eliminó a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (500 ml). Se agregó agua (600 ml), se extrajo y, después de la separación de las fases, la fase

acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 58,6 g (cuant., pureza: 90 %, relación diastereomérica aprox. 3:2).

- 5 CL-EM (procedimiento 3A): $T_r = 1,51$ min (isómero 1 enantioméricamente puro), $T_r = 1,53$ min (isómero 2 enantioméricamente puro);
EM (IEPpos): $m/z = 250$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 41A

2-[(3S)-4-Bencil-6-metilmorfolin-3-il]etanol [isómero enantioméricamente puro]



- 10 Inicialmente se cargaron 30,0 g (108 mmol) de (5S)-4-bencil-5-(2-hidroxiethyl)-2-metilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en tetrahidrofurano (1,10 l), se agregaron 217 ml (433 mmol) de solución 2 M de complejo de borano/sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano bajo argón y se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió posteriormente hasta 0 °C, se agregó metanol (200 ml) cuidadosamente y se agitó a reflujo durante 30 min. Posteriormente se concentró completamente a vacío, el residuo se recogió en acetonitrilo y se sometió a purificación y separación diastereomérica por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua, isocrático). En este caso, el compuesto objetivo eluyó como segundo componente (isómero 2 enantioméricamente puro). Rendimiento: isómero 2 enantioméricamente puro: 12,1 g (47 % d. t.); isómero 1 enantioméricamente puro: 6,23 g (24 % d. t.).

Isómero 2 enantioméricamente puro:

CL-EM (procedimiento 4A): $T_r = 2,33$ min; EM (IEPpos): $m/z = 236$ $[M+H]^+$;

- 20 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,36-7,18 (m, 5H), 4,42 (t, 1H), 3,69-3,35 (m, 7H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,00 (d, 3H).

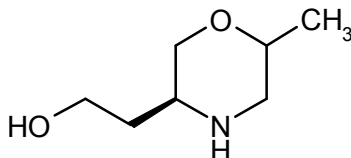
Isómero 1 enantioméricamente puro:

CL-EM (procedimiento 4A): $T_r = 2,23$ min; EM (IEPpos): $m/z = 236$ $[M+H]^+$;

- 25 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,37-7,19 (m, 5H), 4,49 (t, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,58-3,38 (m, 3H), 3,33-3,20 (m, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,27 (mc, 1H), 1,80 (mc, 1H), 1,68 (dd, 1H), 1,48 (mc, 1H), 0,94 (d, 3H).

Ejemplo 42A

2-[(3S)-6-Metilmorfolin-3-il]etanol [isómero enantioméricamente puro]



- 30 Inicialmente se cargaron 58,0 g (246 mmol) de 2-[(3S)-4-bencil-6-metilmorfolin-3-il]etanol [isómero 2 enantioméricamente puro], ejemplo 41A (la cantidad de sustancia usada procede de varias reacciones de manera análoga al ejemplo 41A) en etanol (1,50 l), se agregaron 2,90 g de paladio sobre carbón (al 10 %) y 2,90 g de hidróxido de paladio sobre carbón (al 20 %) bajo argón y se agitó posteriormente en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante toda la noche. La solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el residuo filtrado se lavó con etanol caliente (100 ml). Se concentró a vacío y el producto se secó a alto vacío. Rendimiento: 35,5 g (99 % d. t.).

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{19,5} = 89,7^\circ$ ($c = 0,565$, cloroformo);

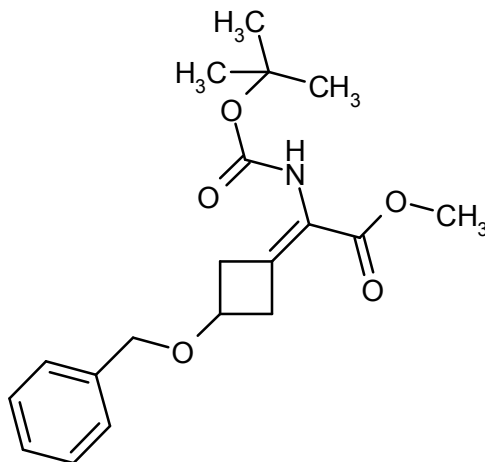
CL-EM (procedimiento 5A): $T_r = 0,54$ min; EM (IEPpos): $m/z = 146$ $[M+H]^+$;

CL-EM (procedimiento 1A): EM (IEPpos): $m/z = 146$ $[M+H]^+$;

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3,88-3,80 (m, 2H), 3,71 (d. a., 1H), 3,63 (d. a., 1H), 3,50 (m, 1H), 3,12 (s. a., 2H), 2,94 (m, 1H), 2,81 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,39-2,25 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,15 (d, 3H).

Ejemplo 43A

[3-(Benciloxi)ciclobutiliden] [(*tert*-butoxicarbonil)amino]acetato de metilo



5

Inicialmente se cargaron 928 mg (3,12 mmol) de [(*tert*-butoxicarbonil)amino](dimetoxifosforil)acetato de metilo [racemato] y 500 mg (2,84 mmol) de 3-(benciloxi)ciclobutanona [K. Ogura, G. Tsuchihashi et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1984, 57, 1637-1642] en diclorometano (50 ml), se agregaron 605 mg (0,590 ml, 3,97) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno a TA y se agitó posteriormente durante toda la noche. La solución de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, solución de cloruro de hidrógeno acuoso 0,5 N, solución de cloruro de bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 651 mg (60 % d. t.).

10

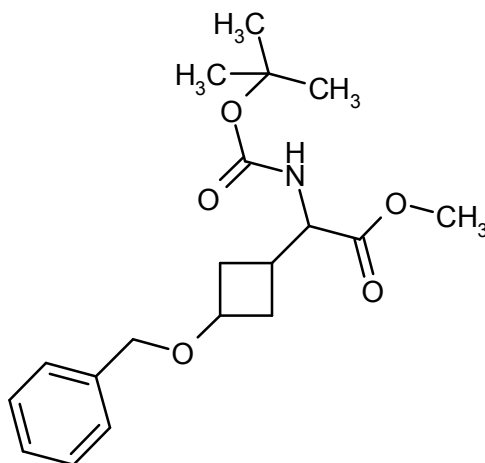
CL-EM (procedimiento 1A): T_r = 1,15 min; EM (IEPpos): m/z = 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

15

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 8,11 (s. a., 1H), 7,41-7,25 (m, 5H), 4,42 (s, 2H), 4,13 (quin, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,25 (d. a., 1H), 2,99 (d. a., 1H), 2,85 (d. a., 1H), 2,65 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 44A

[3-(Benciloxi)ciclobutil] [(*tert*-butoxicarbonil)amino]acetato de metilo [mezcla isomérica *cis* y *trans*, 4 isómeros]



20

Inicialmente se cargaron 650 mg (1,87 mmol) de [3-(benciloxi)ciclobutiliden] [(*tert*-butoxicarbonil)amino]acetato de metilo y 455 mg (18,7 mmol) de virutas de magnesio en metanol (50 ml) y se hizo reaccionar a TA en un baño ultrasónico [Elma, Transsonic T 780] durante 3 horas. Se agregó solución de cloruro de amonio acuoso semisaturado a la solución de reacción y se extrajo de forma repetida con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 630 mg (96 % d. t.).

25

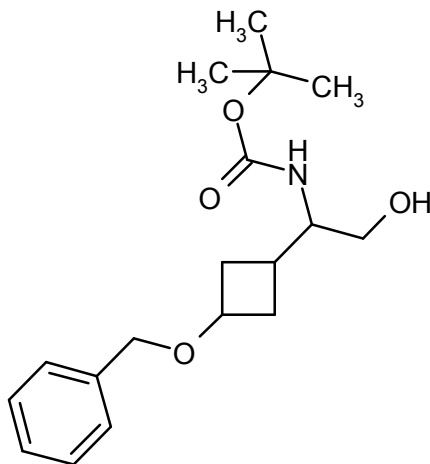
CL-EM (procedimiento 1A): T_r = 1,16 min; EM (IEPpos): m/z = 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 250 $[\text{M}+\text{H}-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3]$;

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 7,39-7,20 (m, 6H), 4,34 (s, 2H), 4,07 (quin, 0,3H), 3,99-3,73 (m, 1,7 H),

3,60 (s, 3H), 2,34-1,94 (m, 3,5H), 1,74-1,59 (m, 1,5H), 1,45-1,27 (m, 9H).

Ejemplo 45A

{1-[3-(Benciloxi)ciclobutil]-2-hidroxietil}carbamato de *terc*-butilo [mezcla isomérica *cis* y *trans*, 4 isómeros]



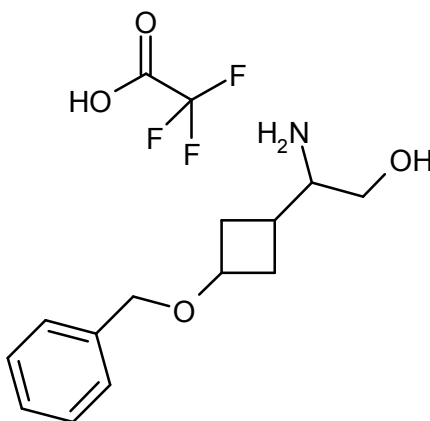
5 Inicialmente se cargaron 620 mg (1,77 mmol) de [3-(benciloxi)ciclobutil]((*terc*-butoxicarbonil)amino)acetato de metilo [mezcla isomérica *cis* y *trans*, 4 isómeros] en tetrahidrofurano (6,0 ml) y se agregaron 4,44 ml (8,87 mmol) de solución 2 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano a 0 °C. Se agitó posteriormente durante 4 h y se dejó calentar hasta TA durante este tiempo. La reacción se terminó adicionando acetato de etilo (50,0 ml) y la solución de
10 reacción se lavó posteriormente con solución de cloruro de hidrógeno acuoso 0,5 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 560 mg (96 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,99$ min; EM (IEPpos): $m/z = 322$ [M+H]⁺, 222 [M+H-Boc];

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7,47-7,15 (m, 5H), 6,65-6,41 (m, 1H), 4,46 (s. a., 0,5H), 4,33 (s, 2H), 3,88-3,70 (m, 0,7H), 3,67-3,09 (m, 3,8H), 2,36-1,78 (m, 3,5H), 1,74-1,48 (m, 1,5H), 1,38 (s, 9H).

15 Ejemplo 46A

Trifluoroacetato de 2-amino-2-[3-(benciloxi)ciclobutil]etanol [mezcla isomérica *cis* y *trans*, 4 isómeros]

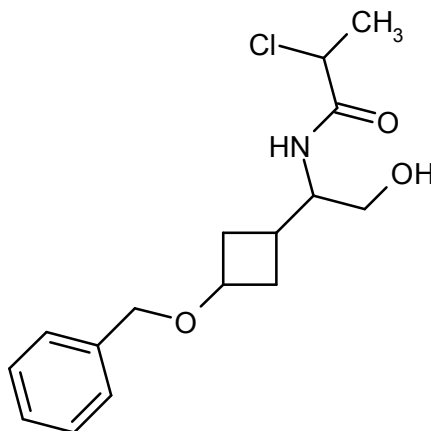


20 Inicialmente se cargaron 560 mg (1,74 mmol) de {1-[3-(benciloxi)ciclobutil]-2-hidroxietil}carbamato de *terc*-butilo [mezcla isomérica *cis* y *trans*, 4 isómeros] en diclorometano (8,0 ml), se agregó 1,0 ml (12,9 mmol) de ácido trifluoroacético a TA y se agitó durante 2 h. La solución de reacción se concentró completamente a vacío y el exceso de ácido trifluoroacético se eliminó por coevaporación repetida con diclorometano. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 580 mg (95 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 4A): $T_r = 2,10$ min; EM (IEPpos): $m/z = 222$ [M+H-TFA]⁺.

Ejemplo 47A

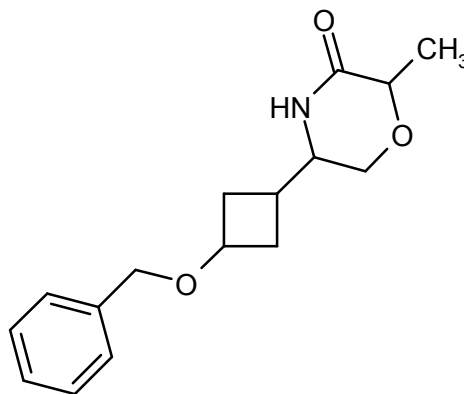
N-{1-[3-(Benciloxi)ciclobutil]-2-hidroxietyl}-2-cloropropanamida [mezcla diastereomérica, 8 isómeros]



- 5 Inicialmente se cargaron 580 mg (1,73 mmol) de trifluoroacetato de 2-amino-2-[3-(benciloxi)ciclobutil]etanol [mezcla isomérica *cis* y *trans*, 4 isómeros] en *iso*-propanol (15 ml), la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agregaron 700 mg (960 µl, 6,92 mmol) de trietilamina. Posteriormente se agregaron gota a gota 242 mg (190 µl, 1,90 mmol) de cloruro de 2-cloropropionilo [racemato], se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se concentró completamente a vacío. Se agregó
10 solución de cloruro de hidrógeno acuoso 0,5 N (50 ml) al residuo y se extrajo de forma repetida con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 638 mg (91 % d. t., pureza 77 %).
CL-EM (procedimiento 4A): $T_r = 2,36$ min; EM (IEPpos): $m/z = 312$ [M+H]⁺.

Ejemplo 48A

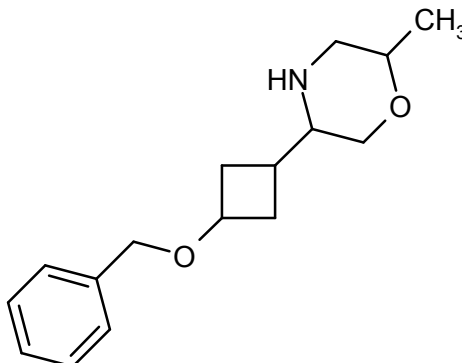
5-[3-(Benciloxi)ciclobutil]-2-metilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 8 isómeros]



- 15 Inicialmente se cargaron 1,15 g (3,69 mmol) de *N*-{1-[3-(benciloxi)ciclobutil]-2-hidroxietyl}-2-cloropropanamida [mezcla diastereomérica, 8 isómeros] en *iso*-propanol (30,0 ml), se enfrió hasta 0 °C y a continuación se agregaron 1,66 g (14,8 mmol) de *tert*-butilato de potasio en una porción. Se dejó calentar hasta TA y posteriormente se agitó a 50 °C durante 1 h. La mayoría del *iso*-propanol se eliminó a vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de hidrógeno acuoso 1 N, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se
20 concentró a vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 953 mg (93 % d. t.).
CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,88$ min; EM (IEPpos): $m/z = 276$ [M+H]⁺;
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7,43-7,27 (m, 5H), 6,40 (s. a., 0,16H), 6,24 (s. a., 0,38H), 6,12-5,94 (m, 0,46H), 4,41 (s, 2H), 4,24-4,05 (m, 1,25H), 4,03-3,86 (m, 1,25H), 3,82-3,51 (m, 1,5H), 3,31-3,21 (m, 1H), 2,54-1,57
25 (m, 5H), 1,48-1,41 (m, 3H).

Ejemplo 49A

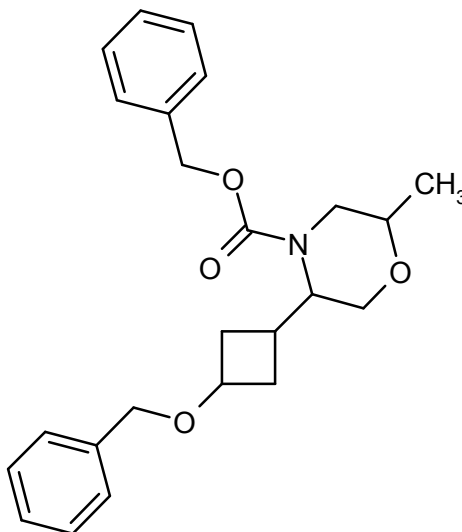
5-[3-(Benciloxi)ciclobutil]-2-metilmorfolina [mezcla diastereomérica, 8 isómeros]



- 5 Inicialmente se cargaron 953 mg (3,46 mmol) de 5-[3-(benciloxi)ciclobutil]-2-metilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 8 isómeros] en tetrahidrofurano (10 ml), se agregaron 6,92 ml (13,8 mmol) de solución 2 M de complejo de borano/sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano bajo argón y se agitó a reflujo durante 3 h. A continuación, la solución de reacción se agregó cuidadosamente gota a gota a etanol (50,0 ml) y se agitó a reflujo durante 8 h. Posteriormente la mezcla se concentró a vacío, el residuo se recogió en acetonitrilo y se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 780 mg (84 % d. t.).
- 10 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,57, 0,60$ min; EM (IEPpos): $m/z = 262$ [M+H]⁺;
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7,39-7,24 (m, 5H), 4,37-4,31 (m, 2H), 4,11-3,98 (m, 0,3H), 3,92-3,78 (m, 0,7H), 3,72-3,54 (m, 0,5H), 3,50-3,40 (m, 1,5H), 2,94-2,70 (m, 1H), 2,61 (td, 0,3H), 2,48-1,82 (m, 5,7H), 1,73-1,40 (m, 2H), 1,06-0,94 (m, 3H), un protón oculto.

Ejemplo 50A

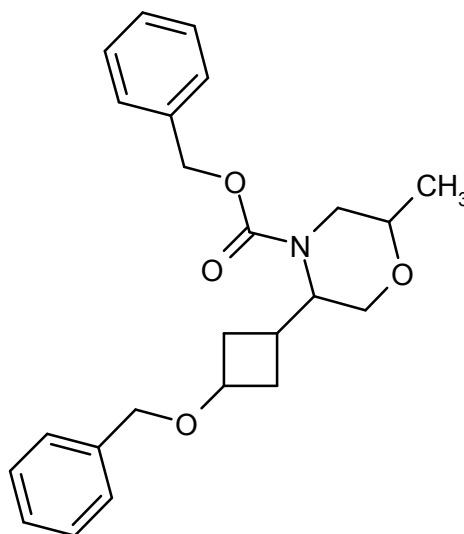
- 15 5-[3-(Benciloxi)ciclobutil]-2-metilmorfolin-4-carboxilato de bencilo [mezcla diastereomérica, 4 isómeros]



- 20 Inicialmente se cargaron 900 mg (3,44 mmol) de 5-[3-(benciloxi)ciclobutil]-2-metilmorfolina [mezcla diastereomérica, 8 isómeros] y 890 mg (1,20 ml, 6,89 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en diclorometano (45,0 ml), se agregaron gota a gota 881 mg (0,74 ml, 5,17 mmol) de cloroformiato de bencilo a 0 °C y se agitó durante toda la noche y se dejó calentar hasta TA durante este tiempo. La solución de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en acetonitrilo. La purificación y separación diastereomérica por RP-HPLC sobre una fase aquiral (acetonitrilo/agua) dio 537 mg (36 % d. t.) del compuesto objetivo del ejemplo 50A (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) y 588 mg (43 % d. t.) del compuesto objetivo del ejemplo 51A (mezcla diastereomérica, 4 isómeros).
- 25 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 1,26$ min; EM (IEPpos): $m/z = 396$ [M+H]⁺;
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7,41-7,24 (m, 10H), 5,22-5,01 (m, 2H), 4,33-4,26 (m, 2H), 4,09-3,66 (m, 4H), 3,51 (d, 1H), 3,29-3,10 (m, 2H), 2,82 (s. a., 0,3H), 2,48-1,79 (m, 3,3H), 1,69-1,52 (m, 1,4H), 1,14-1,07 (m, 3H).

Ejemplo 51A

5-[3-(Benciloxi)ciclobutil]-2-metilmorfolin-4-carboxilato de bencilo [mezcla diastereomérica, 4 isómeros]

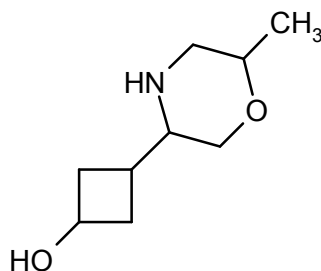


5 Inicialmente se cargaron 900 mg (3,44 mmol) de 5-[3-(benciloxi)ciclobutil]-2-metilmorfolina [mezcla diastereomérica, 8 isómeros] y 890 mg (1,20 ml, 6,89 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en diclorometano (45,0 ml), se agregaron gota a gota 881 mg (0,74 ml, 5,17 mmol) de cloroformiato de bencilo a 0 °C y se agitó durante toda la noche y se dejó calentar hasta TA durante este tiempo. La solución de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en acetonitrilo. La purificación y separación diastereomérica por RP-HPLC sobre una fase aquiral (acetonitrilo/agua) dio 537 mg (36 % d. t.) del compuesto objetivo del ejemplo 50A (mezcla diastereomérica, 4 isómeros) y 588 mg (43 % d. t.) del compuesto objetivo del ejemplo 51A (mezcla diastereomérica, 4 isómeros).

10 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 1,29$ min; EM (IEPpos): $m/z = 396$ $[M+H]^+$;
 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,44-7,22 (m, 10H), 5,20-4,98 (m, 2H), 4,36-4,20 (m, 2H), 4,14-3,34 (m, 6H), 2,88-2,57 (m, 1,5H), 2,44-1,53 (m, 4,5H), 1,10-1,03 (m, 3H).

Ejemplo 52A

15 3-(6-Metilmorfolin-3-il)ciclobutanol [mezcla diastereomérica, 4 isómeros]

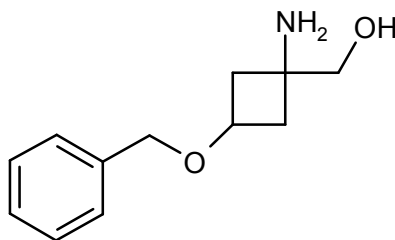


20 Inicialmente se cargaron 580 mg (1,47 mmol) de 5-[3-(benciloxi)ciclobutil]-2-metilmorfolin-4-carboxilato de bencilo [ejemplo 51A, mezcla diastereomérica, 4 isómeros] en etanol (100 ml), se agregaron 58 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y 58 mg de hidróxido de paladio sobre carbón (al 20 %) bajo argón y se agitó posteriormente en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante toda la noche. La solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el residuo filtrado se lavó con etanol. El filtrado se concentró a vacío y el producto se secó a alto vacío. Rendimiento: 245 mg (97 % d. t.).

25 CG-EM (Procedimiento 1B): $T_r = 4,60, 4,67$ min; EM (IEPpos): $m/z = 171$ $[M]^+$;
 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 4,94-4,84 (m, 1H), 4,16-4,05 (d, 0,6H), 3,93-3,82 (m, 0,7H), 3,55-3,40 (m, 3,3H), 3,19-3,14 (m, 0,7H), 3,17 (d, 1H), 2,47-1,76 (m, 6H), 1,58-1,28 (m, 1,5H), 1,08-0,94 (m, 3,5H).

Ejemplo 53A

[1-Amino-3-(benciloxi)ciclobutil]metanol [mezcla diastereomérica, 2 isómeros, *cis/trans* aproximadamente 4:1]



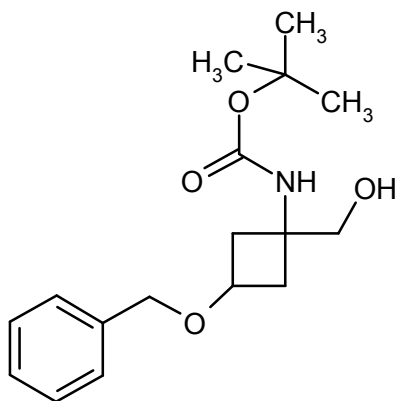
5 I) Inicialmente se cargaron 5,00 g (20,3 mmol) de 2-(benciloxi)-5,7-diazaespiro[3,4]octano-6,8-diona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros, *cis/trans* aproximadamente 4:1; T. M. Shoup, M. M. Goodman, J. Labelled. Cpd. Radiopharm. 1999, 42, 215-225; documento US2006/292073 A1] en agua (100 ml) y se agregaron 32,0 g (102 mmol) de hidróxido de bario octahidratado. En siete porciones, la suspensión se agitó en el microondas (sintetizador Biotage), en cada caso durante 1,5 h a 140 °C. Las suspensiones se combinaron y se ajustaron hasta pH de aprox. 4 usando una solución de ácido sulfúrico acuoso 6 N. El sólido precipitado se filtró a vacío, el filtrado se concentró posteriormente a vacío y el sólido obtenido se secó a alto vacío. Esto dio 6,2 g del producto bruto.

15 II) Se agregaron gota a gota 21,3 g (24,9 ml, 196 mmol) de clorotrimetilsilano a 49,1 ml de una solución 2 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (98,2 mmol). La suspensión obtenida se enfrió hasta 0 °C y posteriormente se agregaron 5,43 g del producto bruto de I) en porciones. Se dejó calentar hasta TA y entonces se agitó a TA durante toda la noche. La reacción se terminó por la adición gota a gota de metanol (15 ml) y la solución de reacción se concentró posteriormente a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 3,76 g (producto bruto).

20 CL-EM (procedimiento 4A): $T_r = 2,10$ min; EM (IEPpos): $m/z = 208$ [M+H]⁺;
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7,39-7,22 (m, 5H), 4,66 (s. a., 1H), 4,32 (s, 2H), 4,15 (quin, 0,2H), 3,70 (quin, 0,8H), 3,22-3,14 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 2H), 1,91-1,74 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H).

Ejemplo 54A

[3-(Benciloxi)-1-(hidroximetil)ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo [isómero *cis* y *trans* enantioméricamente puro]



25 Inicialmente se cargaron 3,76 g (18,1 mmol) de [1-amino-3-(benciloxi)ciclobutil]metanol [mezcla diastereomérica, 2 isómeros, *cis/trans* aprox. 4:1 en diclorometano (150 ml), se agregaron 4,36 g (20,0 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo y 3,86 g (5,31 ml, 38,1 mmol) de trietilamina a TA y se agitó a TA durante toda la noche. Posteriormente la mezcla se lavó con solución de cloruro de hidrógeno acuoso 0,5 N, solución de cloruro de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto

30 bruto (6,4 g) se purificó por RP-HPLC preparativa (procedimiento 1G) y se separó en los diastereómeros. Aquí, el principal diastereómero que eluye más rápidamente fue el isómero *cis*, y el menor diastereómero que eluye más lento fue el isómero *trans*. Rendimiento: 3,45 g (61 % d. t., isómero *cis* enantioméricamente puro); 690 mg (12 % d. t., isómero *trans* enantioméricamente puro).

Diastereómero *cis* enantioméricamente puro:

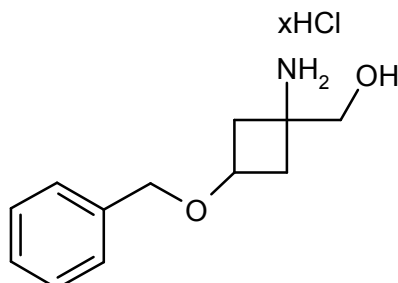
35 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 2,00$ min; EM (IEPpos): $m/z = 308$ [M+H]⁺;

Diastereómero trans enantioméricamente puro:

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 2,02$ min; EM (IEPpos): $m/z = 308$ $[M+H]^+$;

Ejemplo 55A

Clorhidrato de [*cis*-1-amino-3-(benciloxi)ciclobutil]metanol [isómero *cis* enantioméricamente puro]



5

Inicialmente se cargaron 3,45 g (11,2 mmol) de [*cis*-3-(benciloxi)-1-(hidroximetil)ciclobutil]carbamato de *tert*-butilo [isómero *cis* enantioméricamente puro del ejemplo 54A] en 1,4-dioxano (30 ml), se agregaron 11,2 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano/agua a TA y se agitó a TA durante 20 horas. Se concentró posteriormente a vacío y el residuo se secó a alto vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 2,81 g (cuant.).

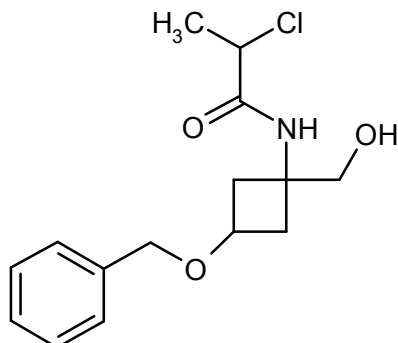
10

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,40$ min; EM (IEPpos): $m/z = 208$ $[M+H-HCl]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 8,24 (s. a., 3H), 7,43-7,25 (m, 5H), 5,54 (s. a., 1H), 4,39 (s, 2H), 3,90 (quin, 1H), 3,46 (d. a., 2H), 2,42 (m_c, 2H), 2,12 (m_c, 2H).

Ejemplo 56A

15 N-[*cis*-3-(Benciloxi)-1-(hidroximetil)ciclobutil]-2-cloropropanamida [racemato]



Inicialmente se cargaron 2,81 g (11,5 mmol) de clorhidrato [*cis*-1-amino-3-(benciloxi)ciclobutil]metanol [isómero *cis* enantioméricamente puro] en *iso*-propanol (70,0 ml), se enfrió hasta 0 °C y se agregaron 4,67 g (6,43 ml, 46,1 mmol) de trietilamina. Posteriormente se agregaron gota a gota 1,61 g (1,26 ml, 12,7 mmol) de cloruro de 2-cloropropionilo [racemato]. La solución de reacción se dejó calentar hasta TA, se agitó durante 1 h y posteriormente se concentró la solución de reacción a vacío. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con solución de cloruro de hidrógeno 1 N acuoso. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 3,38 g (97 % d. t.).

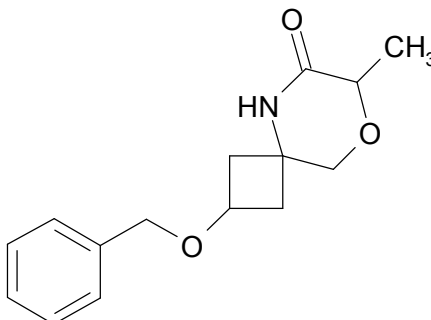
20

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,85$ min; EM (IEPpos): $m/z = 298$ $[M+H]^+$.

25

Ejemplo 57A

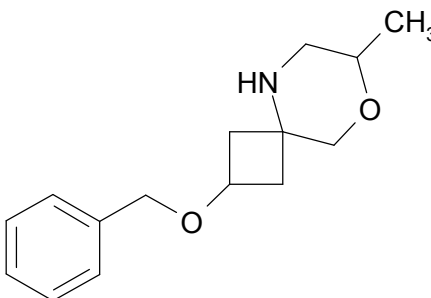
cis-2-(Benciloxi)-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonan-6-ona [racemato]



- 5 Inicialmente se cargaron 3,38 g (11,4 mmol) de N-[*cis*-3-(benciloxi)-1-(hidroximetil)ciclobutil]-2-cloropropanamida [racemato] en *iso*-propanol (250 ml), se enfrió hasta 0 °C y se agregaron 3,82 g (34,1 mmol) de *terc*-butilato de potasio en una porción. Se dejó calentar hasta TA y se agitó a 50 °C durante 1 h. La mayoría del *iso*-propanol se eliminó a vacío y el residuo se recogió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de hidrógeno acuoso 1 N, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 2,96 g (99 % d. t.).
- 10 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,86$ min; EM (IEPpos): $m/z = 262$ [M+H]⁺.

Ejemplo 58A

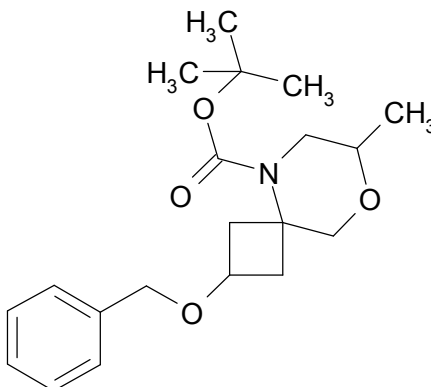
cis-2-(Benciloxi)-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonano [racemato]



- 15 Inicialmente se cargaron 2,96 g (11,3 mmol) de *cis*-2-(benciloxi)-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonan-6-ona [racemato] en tetrahidrofurano (200 ml), se agregaron 22,7 ml (45,3 mmol) de solución 2 M de complejo de borano/sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano bajo argón y se agitó a reflujo durante 2 h. La solución de reacción se enfrió posteriormente hasta 0 °C, se agregó gota a gota metanol (100 ml) cuidadosamente y se agitó a reflujo durante 12 h. Posteriormente se concentró completamente a vacío, y el residuo se recogió en acetonitrilo y se purificó directamente por RP-HPLC (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 2,80 g (91 % d. t.).
- 20 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,61$ min; EM (IEPpos): $m/z = 248$ [M+H]⁺.

Ejemplo 59A

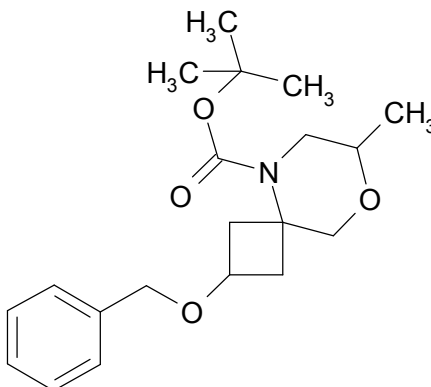
cis-2-(Benciloxi)-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonano-5-carboxilato de *terc*-butilo [racemato]



- 5 Inicialmente se cargaron 2,80 g (11,3 mmol) de *cis*-2-(benciloxi)-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonano [racemato] en diclorometano (150 ml), se agregaron 3,71 g (17,0 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo y 5,73 g (7,89 ml, 56,6 mmol) de trietilamina a TA y se agitó a TA durante toda la noche. La solución de reacción se lavó con solución de cloruro de hidrógeno acuoso 0,5 N, solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 3,33 g (84 % d. t.).
CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 1,28$ min; EM (IEPpos): $m/z = 348$ [M+H]⁺.

Ejemplo 60A

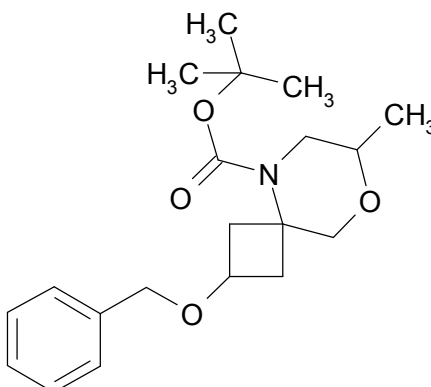
cis-2-(Benciloxi)-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonano-5-carboxilato de *tert*-butilo [isómero 1 enantioméricamente puro]



- 10 La separación de los enantiómeros de 3,33 g del compuesto del ejemplo 59A (procedimiento 5D) dio 1,06 g del compuesto del ejemplo 60A [isómero 1 enantioméricamente puro] y 928 mg del compuesto del ejemplo 61A [isómero 2 enantioméricamente puro].
HPLC (procedimiento 11E): $T_r = 5,06$ min, 99,9 % de ee;
15 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 1,30$ min; EM (IEPpos): $m/z = 348$ [M+H]⁺;
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7,40-7,23 (m, 5H), 4,37 (mc, 2H), 3,79 (quin, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,49-3,33 (m, 3H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,43 (dd, 1H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,78 (mc, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,01 (d, 3H).

Ejemplo 61A

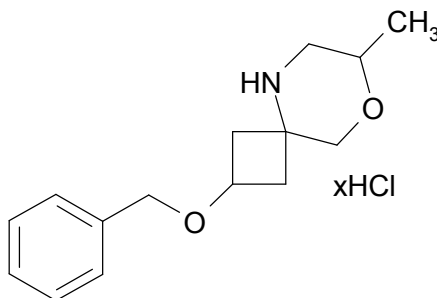
- 20 *cis*-2-(Benciloxi)-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonano-5-carboxilato de *tert*-butilo [isómero 2 enantioméricamente puro]



- 25 La separación de los enantiómeros de 3,33 g del compuesto del ejemplo 59A (procedimiento 5D) dio 1,06 g del compuesto del ejemplo 60A [isómero 1 enantioméricamente puro] y 928 mg del compuesto del ejemplo 61A [isómero 2 enantioméricamente puro].
HPLC (procedimiento 11E): $T_r = 13,5$ min, 99,9 % de ee;
CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 1,30$ min; EM (IEPpos): $m/z = 348$ [M+H]⁺;
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7,38-7,25 (m, 5H), 4,37 (mc, 1H), 3,79 (quin, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,47-3,34 (m, 2H), 2,68-2,56 (m, 2H), 2,43 (dd, 1H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,78 (mc, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,01 (d, 3H).

Ejemplo 62A

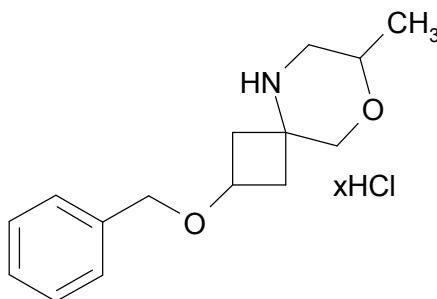
Clorhidrato de *cis*-2-(benciloxi)-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonano [isómero 1 enantioméricamente puro]



- 5 Inicialmente se cargaron en 1,4-dioxano (30 ml) 1,06 g (3,06 mmol) de *cis*-2-(benciloxi)-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonano-5-carboxilato de *tert*-butilo [isómero 1 enantioméricamente puro del ejemplo 60A] y se agregaron 10,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano a TA. Se agitó a TA durante toda la noche, luego se concentró a vacío y el producto se secó a alto vacío. Rendimiento: 1,04 g (cuant.).
CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,48$ min; EM (IEPpos): $m/z = 248$ $[M+H-HCl]^+$.

Ejemplo 63A

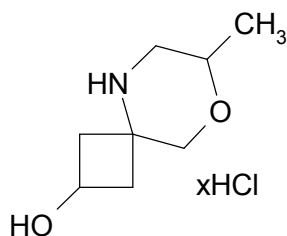
- 10 Clorhidrato de *cis*-2-(benciloxi)-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonano [isómero 2 enantioméricamente puro]



- 15 Inicialmente se cargaron en 1,4-dioxano (30 ml) 928 mg (2,67 mmol) de *cis*-2-(benciloxi)-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonano-5-carboxilato de *tert*-butilo [isómero 2 enantioméricamente puro del ejemplo 61A] y se agregaron 10,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano a TA. Se agitó a TA durante toda la noche, luego se concentró a vacío y el producto se secó a alto vacío. Rendimiento: 1,16 g (cuant.).
CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,51$ min; EM (IEPpos): $m/z = 248$ $[M+H-HCl]^+$.

Ejemplo 64A

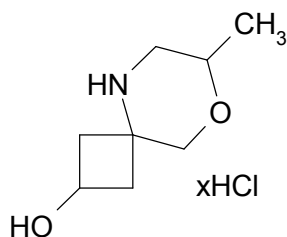
Clorhidrato de *cis*-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonan-2-ol [isómero 1 enantioméricamente puro]



- 20 Inicialmente se cargaron 1,03 g (3,66 mmol) de clorhidrato de *cis*-2-(benciloxi)-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonano [isómero 1 enantioméricamente puro del ejemplo 62A] en metanol (36,7 ml) y 3,34 ml de una solución de cloruro de hidrógeno acuoso 2 N, se agregaron 119 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y 59,7 mg de hidróxido de paladio sobre carbón (al 20 %) bajo argón y se agitó posteriormente en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante toda la noche. La solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el residuo filtrado se lavó con metanol.
25 El filtrado se concentró a vacío y el producto se secó a alto vacío. Rendimiento: 785 mg (99 % d. t.).
EM (procedimiento 1C): $m/z = 158$ $[M+H-HCl]^+$;
RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 9,84 (s. a., 1H), 9,57 (s. a., 1H), 3,78-3,60 (m, 4H), 3,11 (d, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,09 (d, 3H), tres protones ocultos.

Ejemplo 65A

Clorhidrato de *cis*-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonan-2-ol [isómero 2 enantioméricamente puro]

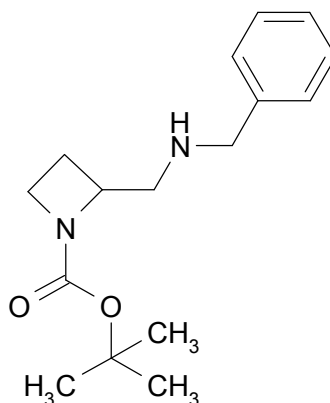


5 Inicialmente se cargaron 1,16 g (4,11 mmol) de clorhidrato de *cis*-2-(benciloxi)-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonano [isómero 2 enantioméricamente puro del ejemplo 63A] en metanol (41,3 ml) y 3,75 ml de una solución de cloruro de hidrógeno acuoso 2 N y se agregaron 134 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y 67,1 mg de hidróxido de paladio sobre carbón (al 20 %) bajo argón y se agitó posteriormente en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante toda la noche. La solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el residuo filtrado se lavó con metanol. El filtrado se concentró a vacío y el producto se secó a alto vacío. Rendimiento: 870 mg (98 % d. t.).

10 EM (procedimiento 1C): $m/z = 158$ $[M+H-HCl]^+$;
 RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 9,96 (s. a., 1H), 9,67 (s. a., 1H), 3,84-3,59 (m, 4H), 3,10 (d, 1H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,15-1,99 (m, 2H), 1,09 (d, 3H), tres protones ocultos.

Ejemplo 66A

2-[(Bencilamino)metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo [racemato]

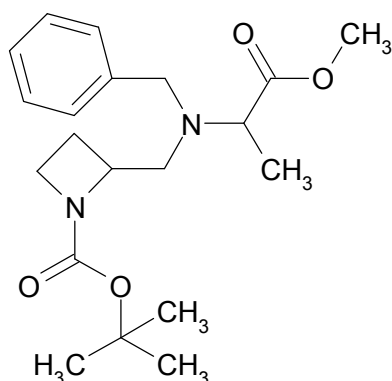


15 Se calentaron a reflujo 10,0 g (53,7 mmol) de 2-(aminometil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2,03 g (37,8 mmol) de benzaldehído en 100 ml de metanol durante 2,5 horas. Posteriormente se enfrió hasta 0 °C y se agregó borohidruro de sodio lentamente a esta temperatura durante un período de 15 min. Se agitó a TA durante toda la noche. Posteriormente se concentró a vacío, se agregaron diclorometano y agua al residuo, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró a vacío. Se agregó diclorometano al residuo obtenido, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano, luego diclorometano/metanol = 100:4). Rendimiento: 7,43 g (50 % d. t.).

20 CL-EM (procedimiento 6A): $T_r = 2,41$ min; EM (IEPpos): $m/z = 277$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 67A

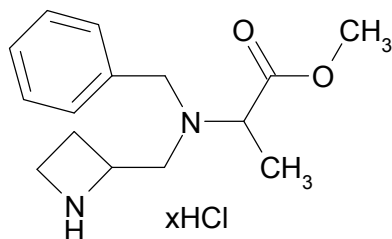
2-[[Bencil(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino]metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo [mezcla diastereomérica, 4 isómeros]



- Se disolvieron 2,50 g (9,05 mmol) de 2-[(bencilamino)metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo [racemato] en diclorometano (150 ml), se agregaron 5,55 ml (4,03 g, 39,8 mmol) de trietilamina y 3,04 ml (4,53 g, 27,1 mmol) de 2-bromopropanoato de metilo [racemato] y se agitó a TA durante toda la noche. Entonces se agregaron 5,55 ml (4,03 g, 39,8 mmol) de trietilamina y 3,04 ml (4,53 g, 27,1 mmol) de 2-bromopropanoato de metilo [racemato] y se agitó a 40 °C durante toda la noche. A continuación se agregaron de nuevo 5,55 ml (4,03 g, 39,8 mmol) de trietilamina y 3,04 ml (4,53 g, 27,1 mmol) de 2-bromopropanoato de metilo [racemato] y se agitó a 40 °C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua y diclorometano y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y luego se liberaron del disolvente a vacío. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano, luego diclorometano/metanol = 100:1). Rendimiento: 3,22 g (94 % d. t.).
- CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 1,00$ min (diastereómero 1), $T_r = 1,13$ min (diastereómero 2);
- EM (IEPpos): $m/z = 363$ [M+H]⁺;
- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7,35-7,28 (m, 4H), 7,27-7,20 (m, 1H), 4,18-3,98 (m, 1H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,71-3,51 (m, 6H), 3,51-3,38 (m, 1H), 3,04-2,88 (m, 1H), 2,85-2,69 (m, 1H), 2,15-1,96 (m, 1H), 1,93-1,65 (m, 1H), 1,34 (d, 9H), 1,26-1,15 (m, 3H).

Ejemplo 68A

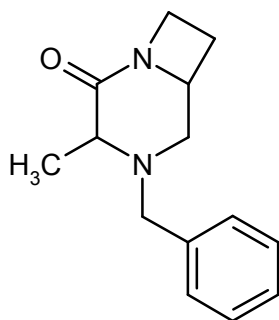
Clorhidrato de *N*-(azetidín-2-ilmetil)-*N*-bencilalaninato de metilo [mezcla diastereomérica, 4 isómeros]



- Se agregaron 14,9 ml (59,7 mmol) de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano a 3,2 g (8,5 mmol) de 2-[[bencil(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino]metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo [mezcla diastereomérica, 4 isómeros] en dioxano (74 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación se agregaron de nuevo 14 ml (59,7 mmol) de solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Posteriormente se concentró a vacío y el producto se secó a alto vacío. Rendimiento: 3,13 g (98 % d. t., pureza: 80 %).
- CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,68$ min (diastereómero 1), $T_r = 0,70$ min (diastereómero 2);
- EM (IEPpos): $m/z = 263$ [M+H-HCl]⁺.

Ejemplo 69A

- 4-Bencil-3-metil-1,4-diazabicyclo[4,2,0]octan-2-ona [isómero 3 enantioméricamente puro]



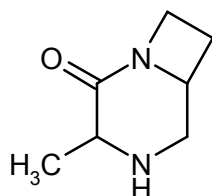
Inicialmente se cargaron 21,8 g (51,0 mmol, pureza: 70 %) de N-(azetidino-2-ilmetil)-N-bencilalanina de metilo [mezcla diastereomérica, 4 isómeros] en metanol (562 ml), se agregaron 28,2 g (204 mmol) de carbonato de potasio y se agitó posteriormente a TA durante 2,5 días. La solución de reacción se filtró y la mayoría del disolvente se eliminó a 20 °C a vacío. El residuo se recogió en agua y se extrajo de forma repetida con diclorometano y cloroformo/*iso*-propanol (7:3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Mediante el uso del procedimiento 7D, el producto bruto (12,1 g) se separó en los correspondientes isómeros. Aquí, el compuesto objetivo eluyó como tercer componente. Rendimiento: 2,47 g (21 % d. t.).

HPLC (procedimiento 6E): $T_r = 7,49$ min, 99,0 % de ee;

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,50$ min; EM (IEPpos): $m/z = 231$ [M+H]⁺.

Ejemplo 70A

3-Metil-1,4-diazabicyclo[4,2,0]octan-2-ona [isómero 3 enantioméricamente puro]



Inicialmente se cargaron 2,40 g (10,4 mmol) de 4-bencil-3-metil-1,4-diazabicyclo[4,2,0]octan-2-ona [isómero 3 enantioméricamente puro] en etanol (85 ml) y se agregaron 250 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y 130 mg de hidróxido de paladio sobre carbón (al 20 %) bajo argón y se agitó posteriormente en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante toda la noche. La solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el residuo filtrado se lavó con etanol caliente (100 ml). Se concentró a vacío y el producto se secó a alto vacío. Rendimiento: 1,56 g (cuant.).

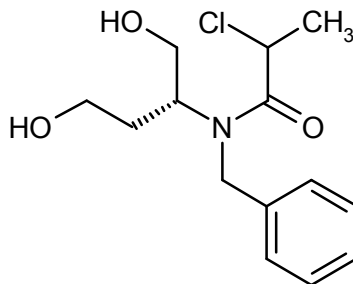
CG-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 4,50$ min; EM (IEPpos): $m/z = 140$ [M]⁺;

EM (procedimiento 1C): $m/z = 141$ [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 4,59 (m_c, 1H), 4,09-3,89 (m, 2H), 3,27 (q, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,33-2,04 (m, 2H), 1,12 (d, 3H).

Ejemplo 71A

N-Bencil-2-cloro-N-[(2*R*)-1,4-dihidroxiбутан-2-il]propanamida [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]



Inicialmente se cargaron 45,1 g (55,3 mmol, pureza: 72 %) de (2*R*)-2-(bencilamino)butano-1,4-diol [B. L. Feringa, Tetrahedron 1989, 45, 6799-6818] en *iso*-propanol (239 ml), se enfrió hasta 0 °C y se agregaron 11,2 g (15,4 ml, 111 mmol) de trietilamina. Posteriormente se agregaron gota a gota 10,5 g (8,23 ml, 83,0 mmol) de cloruro de 2-cloropropionilo [racemato]. Después de 10 min de agitación, la solución de reacción se concentró a vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se

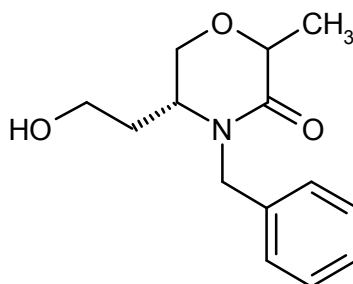
concentró a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 21,4 g (cuant., pureza: 82 %, relación diastereomérica aprox. 3:2).

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,65$ min (isómero 1 enantioméricamente puro), $T_r = 0,67$ min (isómero 2 enantioméricamente puro);

5 EM (IEPpos): $m/z = 286$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 72A

(5*R*)-4-Bencil-5-(2-hidroxietil)-2-metilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]



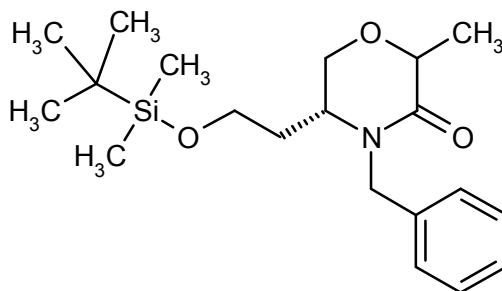
10 Inicialmente se cargaron 21,4 g (62,1 mmol, pureza: 82 %) de *N*-bencil-2-cloro-*N*-[(2*R*)-1,4-dihidroxiбутан-2-il]propanamida [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en *iso*-propanol (335 ml), se enfrió hasta 0 °C y se agregaron en una porción 27,9 g (249 mmol) de *tert*-butilato de potasio. Se agitó durante toda la noche y se dejó calentar la reacción hasta TA durante este tiempo. La mayor parte del *iso*-propanol se eliminó a vacío, el residuo se recogió en agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 13,3 g (69 % d. t., pureza: 81 %, relación diastereomérica aprox. 3:2).

15 CL-EM (procedimiento 7A): $T_r = 3,23$ min (isómero 1 enantioméricamente puro), $T_r = 3,34$ min (isómero 2 enantioméricamente puro);

EM (IEPpos): $m/z = 250$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 73A

20 (5*R*)-4-Bencil-5-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)etil)-2-metilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]



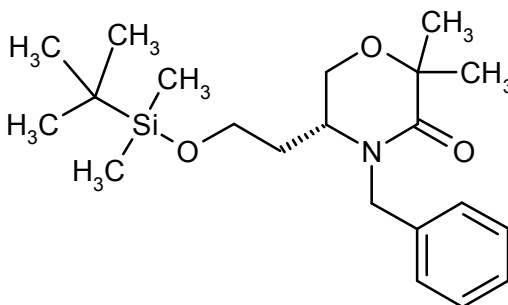
25 Inicialmente se cargaron 13,3 g (43,3 mmol) de (5*R*)-4-bencil-5-(2-hidroxietil)-2-metilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en *N,N*-dimetilformamida (60,0 ml) y se agregaron 8,85 g (130 mmol) de imidazol a TA. A 0 °C se agregaron posteriormente 9,80 g (65,0 mmol) de cloruro de *tert*-butildimetilsililo y la solución de reacción se agitó durante toda la noche y se dejó calentar hasta TA durante este tiempo. Se concentró posteriormente a vacío, se recogió en acetato de etilo y se lavó de forma repetida con agua y una vez con solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó a continuación por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 6:1, luego ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Rendimiento: 8,03 g (49 % d. t., relación diastereomérica: aprox. 2,3:1).

30 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 1,41$ min; EM (IEPpos): $m/z = 364$ $[M+H]^+$;

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 7,40-7,18 (m, 5H), 5,12-5,03 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 1H), 4,14 (d, 0,3H), 4,05 (m, 0,7H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,74-3,56 (m, 3H), 3,39 (dd, 0,3H), 3,28 (d, 0,7H), 1,98-1,70 (m, 2H), 1,39 (d, 0,9H), 1,35 (d, 2,1H), 0,82 (s, 9H), 0,02 (s, 1,8H), 0,00 (s, 4,2H).

Ejemplo 74A

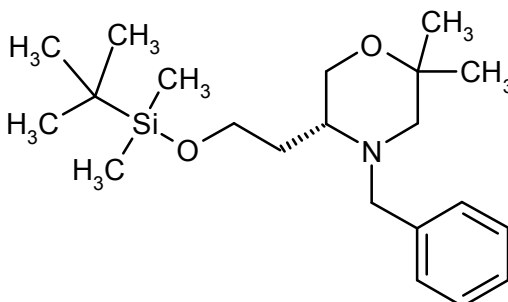
(5*R*)-4-Bencil-5-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-2,2-dimetilmorfolin-3-ona [isómero enantioméricamente puro]



5 Inicialmente se cargaron 7,00 g (18,6 mmol) de (5*R*)-4-bencil-5-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-2-metilmorfolin-3-ona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en tetrahidrofurano (233 ml) y se agregaron gota a gota 13,0 ml (26,1 mmol) de solución de diisopropilamida de litio (2,0 M en tetrahidrofurano/*n*-heptano/etilbenceno) a -78° C. Se agitó durante 15 min y se agregaron posteriormente 3,17 g (1,39 ml, 22,4 mmol) de yodometano. La solución de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 2 h. La reacción se terminó por la adición de solución de cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 8,36 g (70 % d. t., pureza: 59 %).
10 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 1,47$ min; EM (IEPpos): $m/z = 378$ [M+H]⁺.

Ejemplo 75A

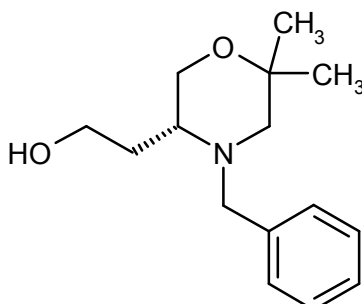
(5*R*)-4-Bencil-5-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-2,2-dimetilmorfolina [isómero enantioméricamente puro]



15 Inicialmente se cargaron 8,36 g (13,1 mmol, pureza: 59 %) de (5*R*)-4-bencil-5-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-2,2-dimetilmorfolin-3-ona [isómero enantioméricamente puro] en tetrahidrofurano (133 ml), se agregaron 26,2 ml (52,3 mmol) de solución 2 M de complejo de borano/sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano bajo argón y se agitó a reflujo durante 4 h. Se enfrió posteriormente hasta 0 °C, se agregó metanol (30 ml) cuidadosamente, se agitó a reflujo durante 30 min y luego se concentró a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 8,39 g (96 % d. t., pureza: 55 %).
20 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 1,15$ min; EM (IEPpos): $m/z = 364$ [M+H]⁺.

Ejemplo 76A

2-[(3*R*)-4-Bencil-6,6-dimetilmorfolin-3-il]etanol [mezcla enantiomérica, 2 isómeros]



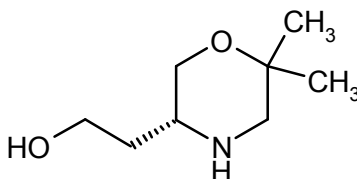
25

Inicialmente se cargaron 7,39 g (11,2 mmol, pureza: 55 %) de (5*R*)-4-bencil-5-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]-oxi]etil)-2,2-dimetilmorfolina [isómero enantioméricamente puro] en tetrahidrofurano (148 ml) y se agregaron 30,5 ml (30,5 mmol) de solución de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano) a TA. Se agitó a TA durante 1 h y posteriormente se concentró a vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua, isocrático).

5 Rendimiento: 1,97 g (38 % d. t., relación enantiomérica: aprox. 85:15); en esta etapa, se observó una isomerización proporcional del estereocentro a uno de los precursores anteriores
 HPLC (procedimiento 7E): $T_r = 4,41$ min, relación enantiomérica *R*:*S* 85:15;
 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,35$ min; EM (IEPpos): $m/z = 250$ [M+H]⁺;
 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7,31 (d, 4H), 7,22 (m_c, 1H), 4,45 (t, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,54-3,40 (m, 3H), 3,10 (d, 1H), 2,40-2,29 (m, 2H), 1,85 (d, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,59 (m_c, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

Ejemplo 77A

2-[(3*R*)-6,6-Dimetilmorfolin-3-il]etanol [mezcla enantiomérica, 2 isómeros]

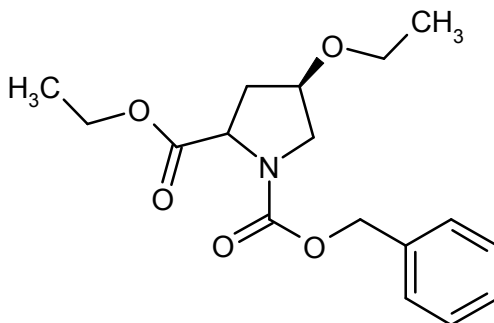


15 Inicialmente se cargó 1,00 g (4,01 mmol) de 2-[(3*R*)-4-bencil-6,6-dimetilmorfolin-3-il]etanol [mezcla enantiomérica, relación enantiomérica: aprox. 85:15] en etanol (40,0 ml), se agregaron 150 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y 150 mg de hidróxido de paladio sobre carbón (al 20 %) bajo argón y a continuación se agitó en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante 4 h. La solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró a vacío. Rendimiento: 680 mg (cuant.).

20 CG-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 3,71$ min; EM (IEPpos): $m/z = 159$ [M]⁺;
 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 4,32 (s. a., 1H), 3,46 (t, 2H), 3,38 (dd, 1H), 3,21 (t, 1H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,47-2,42 (m, 1H), 1,36 (m_c, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), un protón oculto.

Ejemplo 78A

(4*R*)-4-Etoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil-2-etilo [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]

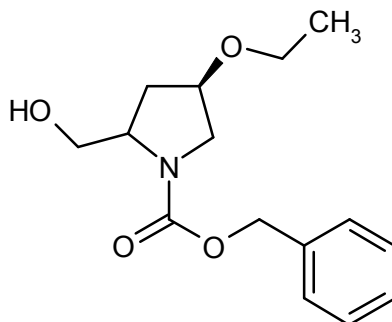


25 Bajo argón se cargaron inicialmente 10,0 g (37,7 mmol) de (4*R*)-1-[(benciloxi)carbonil]-4-hidroxi-L-prolina en *N,N*-dimetilformamida (110 ml) y se agregaron 1,96 g (49,0 mmol, 60 % de suspensión en aceite de parafina) de hidruro de sodio a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y posteriormente se agregaron 7,54 ml (14,7 g, 94,2 mmol) de yodoetano. Se dejó calentar hasta TA, luego se enfrió nuevamente hasta 0 °C, se agregaron 1,96 g (49,0 mmol, 60 % de suspensión en aceite de parafina) de hidruro de sodio y se agitó durante 30 min. Se agregaron otros 7,54 ml (14,7 g, 94,2 mmol) de yodoetano, y se calentó de nuevo hasta TA y se agitó durante toda la noche. Se agregó agua cuidadosamente a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 14,8 g (94 % d. t., pureza: 77 %).

35 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 1,06$ min; EM (IEPpos): $m/z = 322$ [M+H]⁺.

Ejemplo 79A

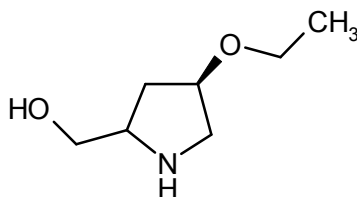
(4*R*)-4-Etoxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]



- 5 Inicialmente se cargaron 13,5 g (32,6 mmol, pureza: 77 %) de (4*R*)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil-2-etilo [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en tetrahidrofurano (150 ml) bajo argón y se agregaron 817 mg (37,5 mmol) de borohidruro de litio a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y luego se agitó a TA durante toda la noche. Se agregó agua (100 ml) cuidadosamente, el pH se ajustó a pH = 1 usando una solución 2 N de cloruro de hidrógeno acuoso y se extrajo posteriormente con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con solución de cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El
- 10 producto bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 4,78 g (52 % d. t., relación diastereomérica: aprox. 2:1).
CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,81$ min (diastereómero 1), $T_r = 0,83$ min (diastereómero 2);
EM (IEPpos): $m/z = 280$ [M+H]⁺.

Ejemplo 80A

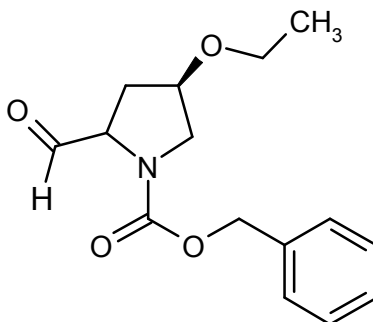
- 15 [(4*R*)-4-Etoxipirrolidin-2-il]metanol [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]



- 20 Inicialmente se cargaron 2,00 g (7,16 mmol) de (4*R*)-4-etoxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en metanol (46,3 ml), se agregaron 221 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y 111 mg de óxido de platino (IV) bajo argón y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a presión normal hasta que finalizó la captación de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con metanol y se concentró a vacío. Rendimiento: 1,17 g (cuant.).
EM (procedimiento 2C): $m/z = 146$ [M+H]⁺;
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 4,04-2,67 (m, 10H), 2,10-1,30 (m, 2H), 1,22-0,97 (m, 3H).

Ejemplo 81A

- 25 (4*R*)-4-Etoxi-2-formilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]



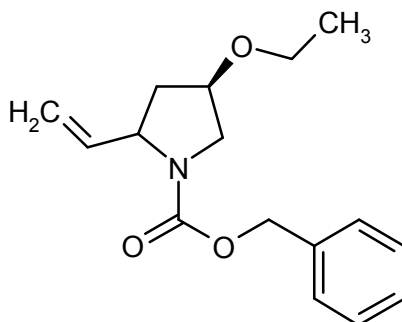
Inicialmente se cargaron 2,60 g (9,31 mmol) de (4*R*)-4-etoxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en diclorometano (46,6 ml) y se agregaron 4,36 g (3,96 ml, 55,9 mmol) de

dimetilsulfóxido, 9,62 g (13,0 ml, 129 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 5,93 g (37,2 mmol) de complejo de trióxido de azufre/piridina a 0 °C. La solución de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó a TA durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y solución de cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se usó para el próximo paso sin purificación posterior. Rendimiento: 4,10 g (cuant., pureza: 65 %).

- 5 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,96$ min (isómero 1 enantioméricamente puro), $T_r = 0,97$ min (isómero 2 enantioméricamente puro);
EM (IEPpos): $m/z = 278$ [M+H]⁺.

Ejemplo 82A

- 10 (4*R*)-4-Etoxi-2-vinilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]

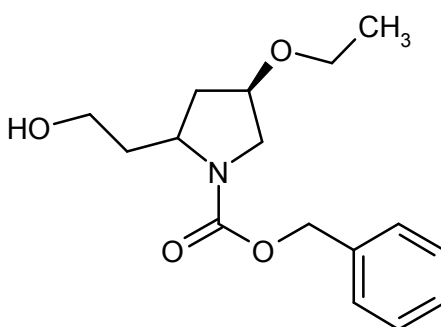


A 0 °C y bajo argón se agregaron gota a gota 4,23 ml (10,6 mmol, solución 2,5 M en *n*-hexano) de *n*-butillitio a 4,81 g (13,5 mmol) de bromuro de metiltrifenilfosfonio en tetrahidrofurano (30,8 ml). La solución de reacción se dejó calentar hasta TA. Se agitó a TA durante 30 min, luego una vez más se enfrió hasta 0 °C y se agregaron gota a gota 4,10 g (9,61 mmol, pureza: 65 %) de (4*R*)-4-etoxi-2-formilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en THF durante 10 min. Se agitó durante 30 min y luego se vertió la solución de reacción en agua helada. Se extrajo con éter dietílico, las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 954 mg (36 % d. t., relación diastereomérica: aprox. 2:1).

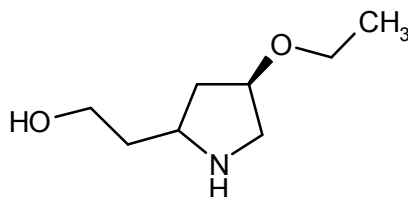
- 15
20 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 1,11$ min (diastereómero 1), $T_r = 1,13$ min (diastereómero 2);
EM (IEPpos): $m/z = 276$ [M+H]⁺.

Ejemplo 83A

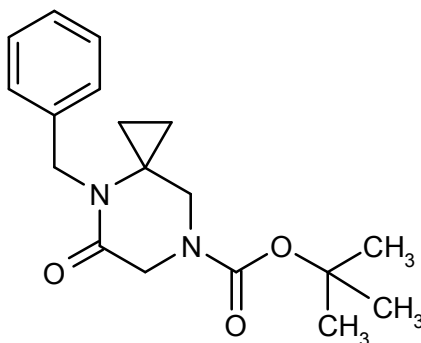
- (4*R*)-4-Etoxi-2-(hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]



- 25 A 0 °C se agregaron gota a gota 34,7 ml (17,3 mmol, solución 0,5 M en tetrahidrofurano) de 9-borabicyclo[3,3,1]nonano a 954 mg (3,47 mmol) de (4*R*)-4-etoxi-2-vinilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en tetrahidrofurano (53 ml). La solución de reacción se dejó calentar lentamente hasta TA. Posteriormente, a 0 °C, se agregaron solución de carbonato de sodio acuoso 1 N (40 ml) y a continuación solución de peróxido de hidrógeno acuoso de 30 % de concentración (40 ml). La solución de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 30 min. A continuación se agregó acetato de etilo a la solución de reacción, y la fase orgánica se lavó con agua y solución de cloruro de sodio saturado. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 781 mg (75 % d. t., relación diastereomérica: aprox. 2,5:1).
- 30
35 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,87$ min (diastereómero 1), $T_r = 0,90$ min (diastereómero 2);
EM (IEPpos): $m/z = 294$ [M+H]⁺.

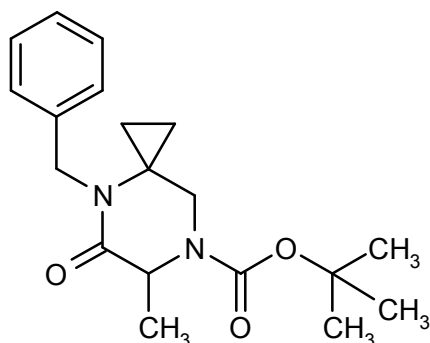
Ejemplo 84A[(4*R*)-4-Etoxi-2-*il*]etanol [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]

- 5 Inicialmente se cargaron 780 mg (2,66 mmol) de (4*R*)-4-etoxi-2-(hidroxi-*etil*)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en metanol (17,2 ml), se agregaron 82,2 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y 41,1 mg de óxido de platino (IV) bajo argón y a continuación se agitó en una atmósfera de hidrógeno a presión normal hasta que finalizó la captación de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con metanol y se concentró a vacío. Rendimiento: 465 mg (cuant.).
EM (procedimiento 1C): $m/z = 160$ [M+H-HCl]⁺.

10 **Ejemplo 85A**4-Bencil-5-oxo-4,7-diazaespiro[2,5]octano-7-carboxilato de *terc*-butilo

- 15 Bajo argón y a 0 °C se agregaron 2,47 g (61,9 mmol) de hidruro de sodio en porciones a 2,50 g (8,84 mmol) de 5-oxo-4,7-diazaespiro[2,5]octano-7-carboxilato de *terc*-butilo en 80 ml de THF y se agitó a 0 °C durante 30 min. Posteriormente se agregaron gota a gota 1,26 ml (1,81 g, 10,6 mmol) de bromuro de bencilo y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Posteriormente se enfrió hasta 0 °C, se agregaron 1,24 g (30,9 mmol) de hidruro de sodio y se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregaron gota a gota 0,63 ml (0,91 g, 5,3 mmol) de bromuro de bencilo y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación a 0 °C se agregaron
20 primero etanol y luego agua y acetato de etilo. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a vacío, el residuo se secó a alto vacío y se purificó por cromatografía de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 10:1) y luego por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente acetonitrilo/agua). Esto dio 1,98 g (71 % d. t.) del producto deseado.
25 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 1,09$ min; EM (IEPpos): $m/z = 317$ [M+H]⁺
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7,38-7,14 (m, 5H), 4,41 (s, 2H), 4,16 (s. a., 2H), 1,40 (s. a., 9H), 0,98-0,89 (m, 2H), 0,79-0,72 (m, 2H).

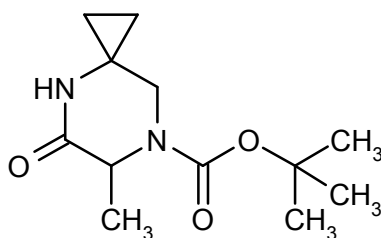
Ejemplo 86A4-Bencil-6-metil-5-oxo-4,7-diazaespiro[2,5]octano-7-carboxilato de *terc*-butilo [racemato]



5 A -78 °C y bajo argón se agregaron gota a gota 11,38 ml (11,38 mmol) de una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en THF a 1,20 g (3,79 mmol) de 4-bencil-5-oxo-4,7-diazaespiro[2,5]octano-7-carboxilato de *tert*-butilo en 48 ml de THF y se agitó a -78 °C durante 30 min. Posteriormente se agregaron gota a gota 0,47 ml (7,59 mmol) de yoduro de metilo y se agitó durante 1,5 h. A continuación a 0 °C se agregaron primero solución de cloruro de amonio acuoso saturado y luego acetato de etilo. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado y entonces se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a vacío, el residuo se secó a alto vacío, se disolvió en acetonitrilo y agua y se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente acetonitrilo/agua). Esto dio 0,54 g (41 % d. t.) del producto deseado.

Ejemplo 87A

6-Metil-5-oxo-4,7-diazaespiro[2,5]octano-7-carboxilato de *tert*-butilo [racemato]

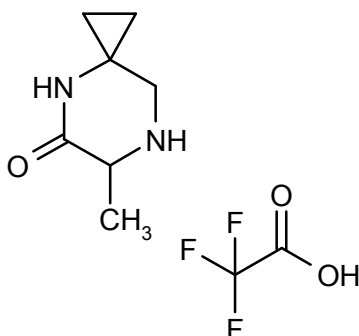


15 A -78 °C se agregaron 107 mg (1,55 mmol) de litio a 10 ml (7,70 g, 452 mmol) de amoníaco y se agitó durante unos pocos minutos. Posteriormente se agregaron gota a gota 540 mg (1,55 mmol) de 4-bencil-6-metil-5-oxo-4,7-diazaespiro[2,5]octano-7-carboxilato de *tert*-butilo [racemato] en 5 ml de THF, se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación a 0 °C, se agregaron primero solución de cloruro de amoníaco acuoso saturado y luego acetato de etilo. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a vacío y el residuo se secó a alto vacío. Esto dio 353 mg del producto bruto el cual se usó sin purificación posterior.

20 EM (procedimiento 1C): $m/z = 241 [M+H]^+$.

Ejemplo 88A

25 Trifluoroacetato de 6-metil-4,7-diazaespiro[2,5]octan-5-ona [racemato]



Se agregaron 1,06 ml (1,57 g, 13,8 mmol) de ácido trifluoroacético a 331 mg (1,38 mmol) de 6-metil-5-oxo-4,7-

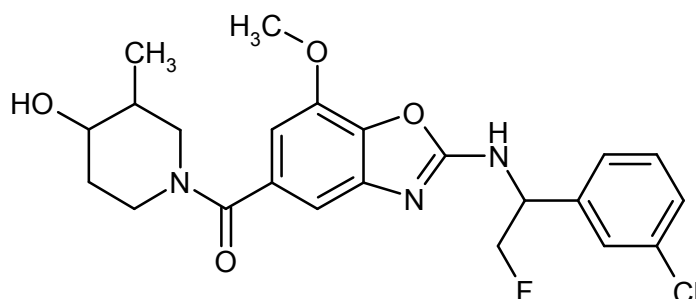
diazaespiro[2,5]octano-7-carboxilato de *tert*-butilo [racemato] en 10 ml de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró posteriormente a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano. Se concentró a vacío y el residuo obtenido se disolvió nuevamente en diclorometano, se liberó del disolvente a vacío y se secó a alta vacío. El producto bruto obtenido (605 mg) se usó sin purificación.

5 EM (procedimiento 1C): $m/z = 141 [M+H]^+$.

Ejemplos de realización

Ejemplo 1:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)(4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)metanona [mezcla diastereomérica 1:1 *trans*, 2 isómeros]

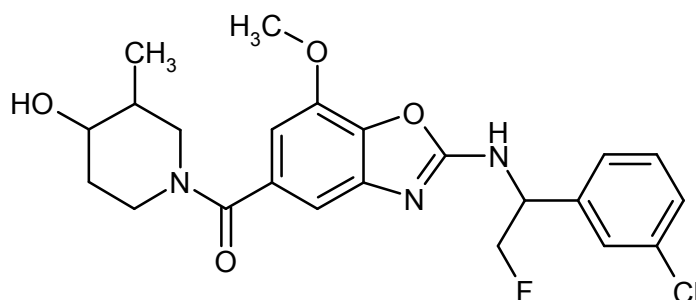


10 Inicialmente se cargaron 200 mg (0,250 mmol, pureza: 46 %) de ácido 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxílico [isómero enantioméricamente puro] y 34,9 mg (0,300 mmol) de 3-metilpiperidin-4-ol [isómero *trans* racémico, 2 isómeros] en *N,N*-dimetilformamida (2,00 ml) y se agregaron 131 mg (176 μ l, 1,01 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente se agregaron 115 mg (0,300 mmol) de HATU a TA y se agitó durante 1 h. Se agregaron 17,5 mg (0,150 mmol) de 3-metilpiperidin-4-ol [isómero *trans* racémico], 66,5 mg (88 μ l, 0,505 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 57,5 mg (0,150 mmol) de HATU y se agitó posteriormente durante toda la noche. Sin procesamiento posterior, la solución de reacción se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 76,6 mg (65 % d. t.).

15 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,88$ min; EM (IEPpos): $m/z = 462 [M+H]^+$;
 20 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8,99 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50-7,28 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,84-4,49 (m, 3H), 4,25 (s. a., 1H), 3,91 (s, 3H), 3,50 (s. a., 1H), 3,22-3,08 (m, 1H), 3,07-2,78 (m. a., 1H), 1,91-1,64 (m. a., 1H), 1,49-1,20 (m, 2H), 0,85 (d. a., 3H).

Ejemplo 2:

25 (2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)(4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)metanona [isómero 1 *trans* enantioméricamente puro]



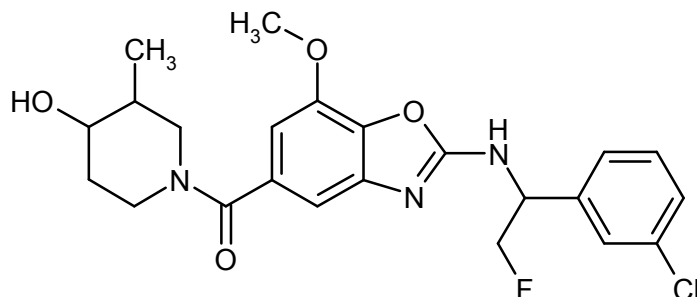
La separación de los diastereómeros sobre una fase quiral de 70,0 mg del compuesto del ejemplo 1 de acuerdo con el procedimiento 3D dio 32,0 mg del ejemplo 2 (isómero 1 *trans* enantioméricamente puro) y 32,0 mg del ejemplo 3 (isómero 2 *trans* enantioméricamente puro).

30 HPLC (procedimiento 3E): $T_r = 9,37$ min, 99,0 % de *de*;
 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,91$ min; EM (IEPpos): $m/z = 462 [M+H]^+$;
 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8,99 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50-7,28 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,84-4,49 (m, 3H), 4,25 (s. a., 1H), 3,91 (s, 3H), 3,50 (s. a., 1H), 3,22-3,08 (m, 1H), 3,07-2,78 (m. a., 1H), 1,91-1,64 (m. a., 1H), 1,49-1,20 (m, 2H), 0,85 (d. a., 3H).

Ejemplo 3:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)(4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)metanona

[diastereómero 2 *trans* enantioméricamente puro]



La separación de los diastereómeros sobre una fase quiral de 70,0 mg del compuesto del ejemplo 1 de acuerdo con el procedimiento 3D dio 32,0 mg del ejemplo 2 (isómero 1 enantioméricamente puro) y 32,0 mg del ejemplo 3 (isómero 2 enantioméricamente puro).

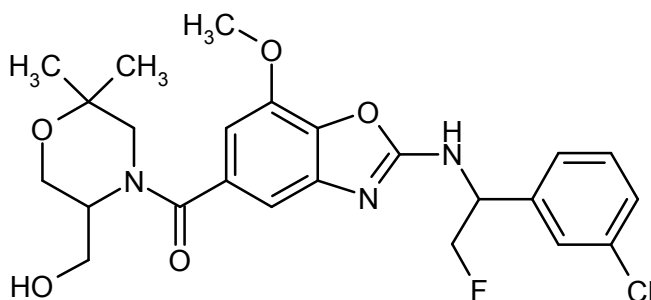
HPLC (procedimiento 3E): T_r = 15,1 min, 99,0 % de *de*;

CL-EM (procedimiento 1A): T_r = 0,91 min; EM (IEPpos): m/z = 462 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,99 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50-7,28 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,24 (m_c, 1H), 4,84-4,49 (m, 3H), 4,25 (s. a., 1H), 3,91 (s, 3H), 3,50 (s. a., 1H), 3,22-3,08 (m, 1H), 3,07-2,78 (m. a., 1H), 1,91-1,64 (m. a., 1H), 1,49-1,20 (m, 2H), 0,85 (d. a., 3H).

Ejemplo 4:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[5-(hidroximetil)-2,2-dimetilmorfolin-4-il]metanona [mezcla diastereomérica 1:1, 2 isómeros]



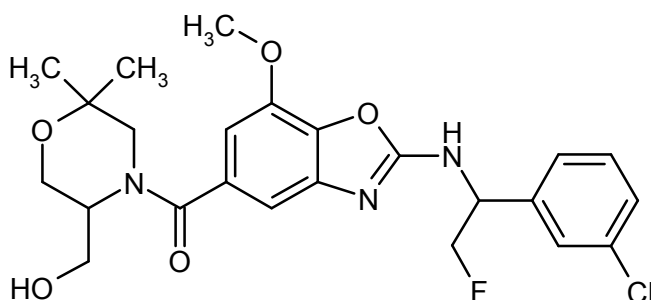
Inicialmente se cargaron 80,0 mg (0,101 mmol, pureza: 46 %) de ácido 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxílico [isómero enantioméricamente puro] y 38,2 mg (0,263 mmol) de (6,6-dimetilmorfolin-3-il)metanol [racemato] en *N,N*-dimetilformamida (1,01 ml) y se agregaron 99,2 mg (134 μ l, 0,786 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente se agregaron 100 mg (0,263 mmol) de HATU a TA y se agitó durante toda la noche. Sin procesamiento posterior, la solución de reacción se purificó posteriormente por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 55,1 mg (99 % d. t., pureza: 90 %).

CL-EM (procedimiento 3A): T_r = 2,02 min; EM (IEPpos): m/z = 492 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,98 (m_c, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50-7,37 (m, 3H), 6,90 (s. a., 1H), 6,74 (s. a., 1H), 5,24 (m_c, 1H), 4,88 (s. a., 1H), 4,80-4,51 (m, 2H), 4,01-3,38 (m, 9H), 3,20-2,74 (m, 1H), 1,14 (s. a., 6H).

Ejemplo 5:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[5-(hidroximetil)-2,2-dimetilmorfolin-4-il]metanona [isómero 1 enantioméricamente puro]



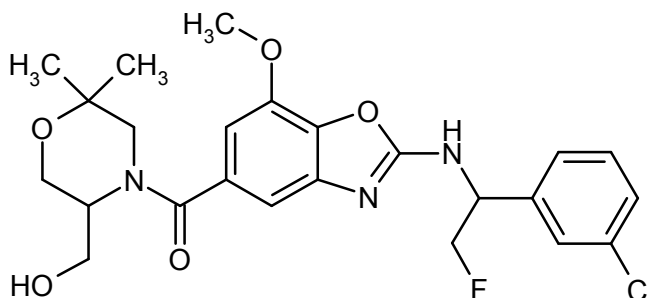
La separación de los diastereómeros sobre una fase quiral de 50,0 mg del compuesto del ejemplo 4 de acuerdo con el procedimiento 4D dio, después de la repetida purificación por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua), 16,2 mg del ejemplo 5 (isómero 1 enantioméricamente puro) y 22,1 mg del ejemplo 6 (isómero 2 enantioméricamente puro).

HPLC (procedimiento 4E): $T_r = 5,05$ min, 99,0 % de *de*;

5 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,94$ min; EM (IEPpos): $m/z = 492$ [M+H]⁺.

Ejemplo 6:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[5-(hidroximetil)-2,2-dimetilmorfolin-4-il]metanona [isómero 2 enantioméricamente puro]



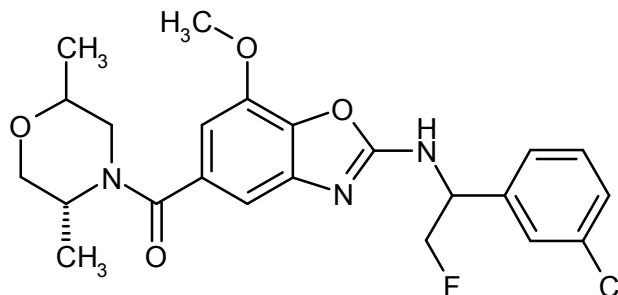
10 La separación de los diastereómeros sobre una fase quiral de 50,0 mg del compuesto del ejemplo 4 de acuerdo con el procedimiento 4D dio, después de la repetida purificación por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua), 16,2 mg del ejemplo 5 (isómero 1 enantioméricamente puro) y 22,1 mg del ejemplo 6 (isómero 2 enantioméricamente puro).

HPLC (procedimiento 4E): $T_r = 6,50$ min, 96,6 % de *de*;

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,95$ min; EM (IEPpos): $m/z = 492$ [M+H]⁺.

15 Ejemplo 7:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[(5*R*)-2,5-dimetilmorfolin-4-il]metanona [isómero 2 enantioméricamente puro]



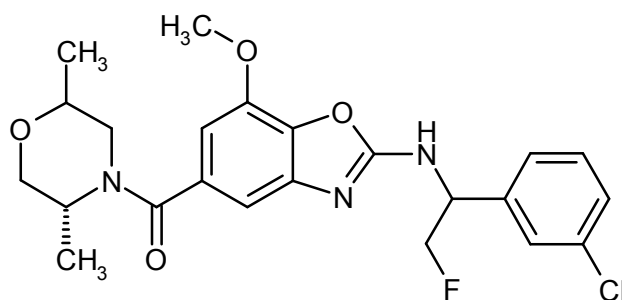
20 Inicialmente se cargaron 100 mg (0,130 mmol, pureza: 46 %) de ácido 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxílico [isómero enantioméricamente puro] y 23,0 mg (0,150 mmol) de clorhidrato (5*R*)-2,5-dimetilmorfolina [isómero 2 enantioméricamente puro] en *N,N*-dimetilformamida (1,00 ml) y se agregaron 65,3 mg (88,1 μ l, 0,510 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente se agregaron 57,7 mg (0,150 mmol) de HATU a TA y se agitó durante toda la noche. Sin procesamiento posterior, la solución de reacción se purificó posteriormente por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 25,1 mg (40 % d. t.).

25 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 1,01$ min; EM (IEPpos): $m/z = 462$ [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,00 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49-7,35 (m, 3H), 6,84 (s. a., 1H), 6,71 (s. a., 1H), 5,24 (m_c, 1H), 4,79-4,08 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,72-3,21 (m, 5H), 1,32-0,90 (m, 6H).

Ejemplo 8:

30 (2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[(5*R*)-2,5-dimetilmorfolin-4-il]metanona [isómero 1 enantioméricamente puro]



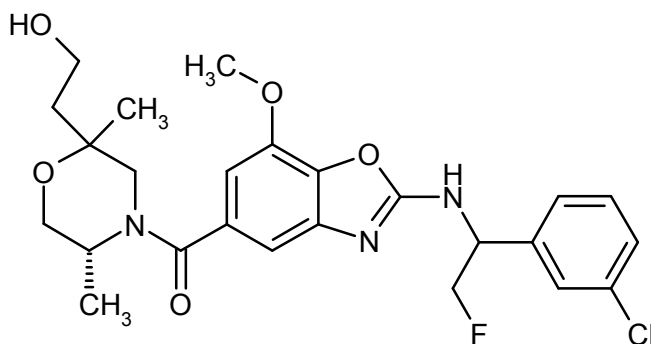
Inicialmente se cargaron 100 mg (0,130 mmol, pureza: 46 %) de ácido 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxílico [isómero enantioméricamente puro] y 23,0 mg (0,150 mmol) de clorhidrato de (5R)-2,5-dimetilmorfolina [isómero 1 enantioméricamente puro] en *N,N*-dimetilformamida (1,00 ml) y se agregaron 65,3 mg (88,1 μ l, 0,510 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente se agregaron 57,7 mg (0,150 mmol) de HATU a TA y se agitó durante toda la noche. Sin procesamiento posterior, la solución de reacción se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 27,4 mg (44 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,99$ min; EM (IEPpos): $m/z = 462$ [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,00 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50-7,34 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,24 (m_c, 1H), 4,81-4,52 (m, 2H), 4,04 (s. a., 1H), 3,97-3,88 (s, 4H), 3,84 (dd, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,27 (d, 1H), 1,23 (d, 3H), 1,15 (d, 3H).

Ejemplo 9:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)((5R)-2-hidroxi-2,5-dimetilmorfolin-4-il)metanona [mezcla diastereomérica 1:1, 2 isómeros]



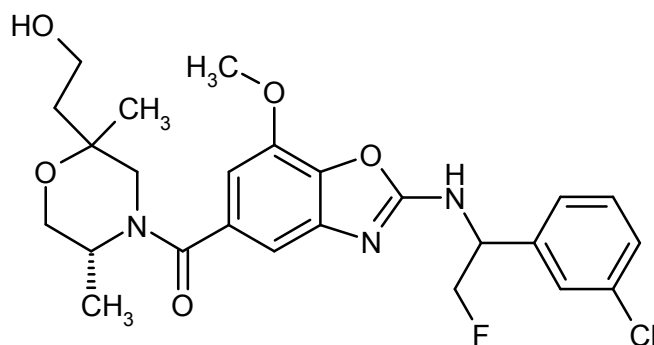
Inicialmente se cargaron 120 mg (0,250 mmol, pureza: 77 %) de ácido 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxílico [racemato] y 48,4 mg (0,300 mmol) de 2-[[5R)-2,5-dimetilmorfolin-2-il]etanol [ejemplo 31A, isómero enantioméricamente puro] en *N,N*-dimetilformamida (1,17 ml) y se agregaron 115 mg (154 μ l, 0,890 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente se agregaron 116 mg (0,300 mmol) de HATU a TA y se agitó durante 2 h. Sin procesamiento posterior, la solución de reacción se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 112 mg (84 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,93$ min; EM (IEPpos): $m/z = 506$ [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,00 (dd, 1H), 7,58 (s. a., 1H), 7,50-7,32 (m, 3H), 6,82 (s. a., 1H), 6,67 (s, 1H), 5,24 (m_c, 1H), 4,80-4,52 (m, 2H), 4,31 (t, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,73 (d, 1H), 2,96 (s. a., 0,5H), 2,02 (m_c, 1H), 1,43 (s. a., 0,5H), 1,29-1,02 (m, 6H), seis protones ocultos.

Ejemplo 10:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)((5R)-2-(2-hidroxi-2,5-dimetilmorfolin-4-il)metanona [isómero 1 enantioméricamente puro]



La separación de los diastereómeros sobre una fase quiral de 102 mg del compuesto del ejemplo 9 de acuerdo con el procedimiento 2D dio, después de la nueva purificación por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua), 24,7 mg del compuesto objetivo del ejemplo 10 (isómero 1 enantioméricamente puro) y 24,0 mg del compuesto objetivo del ejemplo 11 (isómero 2 enantioméricamente puro).

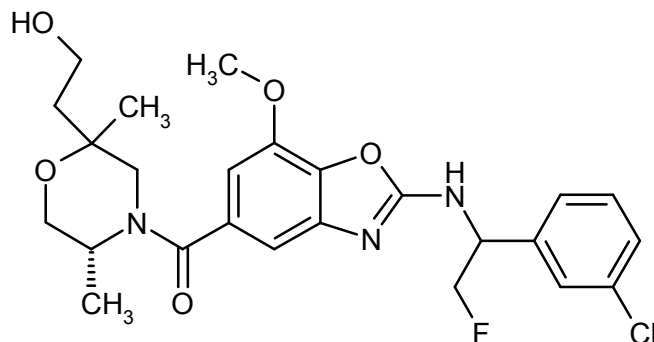
HPLC (procedimiento 2E): $T_r = 13,6$ min, 99,0 % de *de*;

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,93$ min; EM (IEPpos): $m/z = 506$ [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,00 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51-7,36 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,24 (m_c, 1H), 4,80-4,52 (m, 2H), 4,32 (t, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,73 (dd, 1H), 2,96 (s. a., 0,5H), 2,00 (m_c, 1H), 1,43 (s. a., 0,5H), 1,26-1,02 (m, 6H), seis protones ocultos.

Ejemplo 11:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[(5*R*)-2-(2-hidroxi-etil)-2,5-dimetilmorfolin-4-il]metanona [isómero 2 enantioméricamente puro]



La separación de los diastereómeros sobre una fase quiral de 102 mg del compuesto del ejemplo 9 de acuerdo con el procedimiento 2D dio, después de la nueva purificación por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua), 24,7 mg del compuesto objetivo del ejemplo 10 (isómero 1 enantioméricamente puro) y 24,0 mg del compuesto objetivo del ejemplo 11 (isómero 2 enantioméricamente puro).

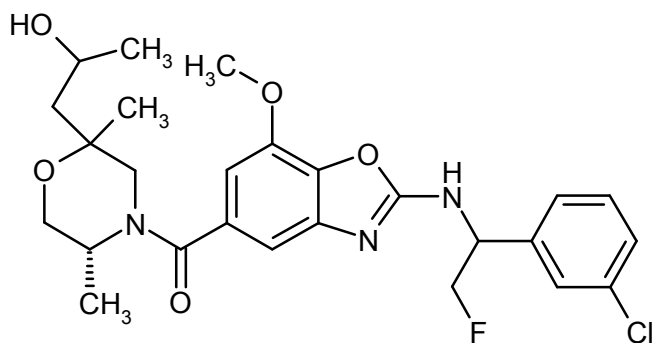
HPLC (procedimiento 2E): $T_r = 15,6$ min, 98,5 % de *de*;

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,93$ min; EM (IEPpos): $m/z = 506$ [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,01 (s. a., 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51-7,29 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,24 (d. a., 1H), 4,86-4,48 (m, 2H), 4,32 (t, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,73 (dd, 1H), 2,96 (s. a., 0,5H), 2,00 (m_c, 1H), 1,43 (s. a., 0,5H), 1,21 (d, 3H), 1,07 (s. a., 3H), seis protones ocultos.

Ejemplo 12:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[(5*R*)-2-(2-hidroxi-propil)-2,5-dimetilmorfolin-4-il]metanona [mezcla diastereomérica 1:1, 2 isómeros]



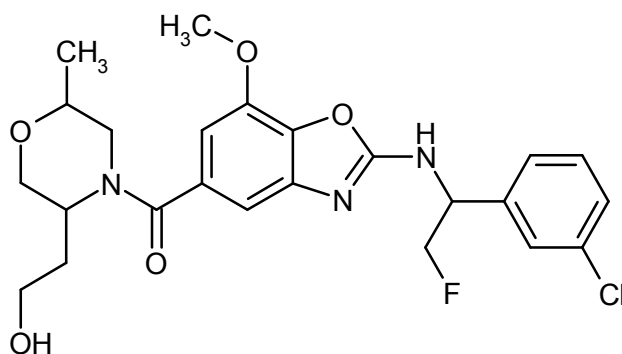
Inicialmente se cargaron 270 mg (0,170 mmol, pureza: 23 %) de ácido 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxílico [racemato] y 35,8 mg (0,210 mmol) de 1-[(5*R*)-2,5-dimetilmorfolin-2-il]propan-2-ol [ejemplo 34A, isómero enantioméricamente puro] en *N,N*-dimetilformamida (793 μ l) y se agregaron 78,0 mg (105 μ l, 0,600 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente se agregaron 78,6 mg (0,210 mmol) de HATU a TA y se agitó durante toda la noche. Sin procesamiento posterior, la solución de reacción se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). El producto bruto obtenido (20,0 mg) se purificó nuevamente mediante el procedimiento 1E. Esto dio 9,0 mg del compuesto objetivo (10 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,98$ min; EM (IEPpos): $m/z = 520$ [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,97 (dd, 1H), 7,58 (s. a., 1H), 7,50-7,33 (m, 3H), 6,81 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,24 (m_c, 1H), 4,81-4,52 (m, 2H), 4,22 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (d, 2H), 2,97 (s. a., 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,35-1,01 (m, 10H), tres protones ocultos.

Ejemplo 13:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[5-(2-hidroxietil)-2-metilmorfolin-4-il]metanona [mezcla diastereomérica 1:1, 2 isómeros]



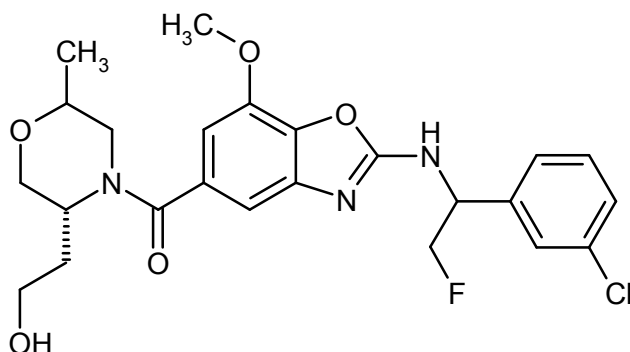
Inicialmente se cargaron 200 mg (0,25 mmol, pureza: 46 %) de ácido 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxílico [isómero enantioméricamente puro] y 44,0 mg (0,30 mmol) de 2-(6-metilmorfolin-3-il)etanol [racemato] en *N,N*-dimetilformamida (2,00 ml) y se agregaron 131 mg (176 μ l, 1,01 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente se agregaron 115 mg (0,30 mmol) de HATU a TA y se agitó durante 1 h. Se agregaron otros 22,0 mg (0,15 mmol) de 2-(6-metilmorfolin-3-il)etanol [racemato], 65,5 mg (88 μ l, 0,51 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 57,5 mg (0,15 mmol) de HATU y se agitó posteriormente a TA durante toda la noche. Sin procesamiento posterior, la solución de reacción se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 131 mg (97 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,90$ min; EM (IEPpos): $m/z = 492$ [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,99 (d. a., 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49-7,35 (m, 3H), 6,84 (s. a., 1H), 6,71 (s. a., 1H), 5,24 (m_c, 1H), 4,82-4,13 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,83-3,22 (m, 6H), 3,06-2,60 (m, 1H), 1,98-1,73 (m, 2H), 1,22-0,87 (m, 3H).

Ejemplo 14:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[(5*R*)-5-(2-hidroxietil)-2-metilmorfolin-4-il]metanona [isómero 1 enantioméricamente puro]



La separación de los diastereómeros sobre una fase quiral de 120 mg del compuesto del ejemplo 13 de acuerdo con el procedimiento 3D dio 55,9 mg del ejemplo 14 (isómero 1 enantioméricamente puro) y 56,2 mg del ejemplo 15 (isómero 2 enantioméricamente puro).

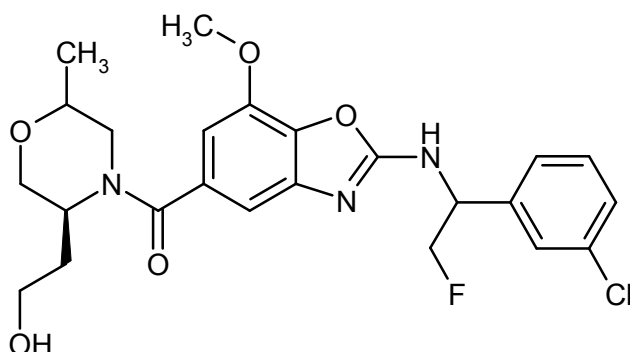
5 HPLC (procedimiento 3E): $T_r = 8,39$ min, 99,9 % de *de*;

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,94$ min; EM (IEPpos): $m/z = 492$ [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,99 (d. a., 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50-7,30 (m, 3H), 6,84 (s. a., 1H), 6,71 (s. a., 1H), 5,23 (m_c, 1H), 4,80-4,14 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,83-3,22 (m, 6H), 3,03-2,60 (m, 1H), 2,01-1,75 (m, 2H), 1,19-0,91 (m, 3H).

10 Ejemplo 15:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)((5S)-5-(2-hidroxietyl)-2-metilmorfolin-4-il]metanona [isómero 2 enantioméricamente puro]



Procedimiento 1:

15 La separación de los diastereómeros sobre una fase quiral de 120 mg del compuesto del ejemplo 13 de acuerdo con el procedimiento 3D dio 55,9 mg del ejemplo 14 (isómero 1 enantioméricamente puro) y 56,2 mg del ejemplo 15 (isómero 2 enantioméricamente puro).

HPLC (procedimiento 3E): $T_r = 16,2$ min, 99,9 % de *de*;

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,93$ min; EM (IEPpos): $m/z = 492$ [M+H]⁺;

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,06-8,92 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50-7,35 (m, 3H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,70 (s. a., 1H), 5,24 (m_c, 1H), 4,82-4,14 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,83-3,21 (m, 6H), 3,05-2,59 (m, 1H), 2,01-1,70 (m, 2H), 1,21-0,90 (m, 3H).

Procedimiento 2:

25 Inicialmente se cargaron 500 mg (1,23 mmol, pureza: 89 %) de ácido 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxílico [ejemplo 13A, isómero enantioméricamente puro] y 232 mg (1,60 mmol) de 2-[(3S)-6-metilmorfolin-3-il]etanol [ejemplo 42A, isómero enantioméricamente puro] en *N,N*-dimetilformamida (20,0 ml) y se agregaron 477 mg (643 μ l, 3,69 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente se agregaron 654 mg (1,72 mmol) de HATU a TA, y se agitó durante 14 h y posteriormente se purificó sin procesamiento posterior por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Las trazas del isómero menor se eliminaron por HPLC sobre una fase quiral de acuerdo con el procedimiento 3D del producto obtenido. Rendimiento: 423 mg (70 % d. t.).

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = 63,79^\circ$ ($c = 0,625$, cloroformo);

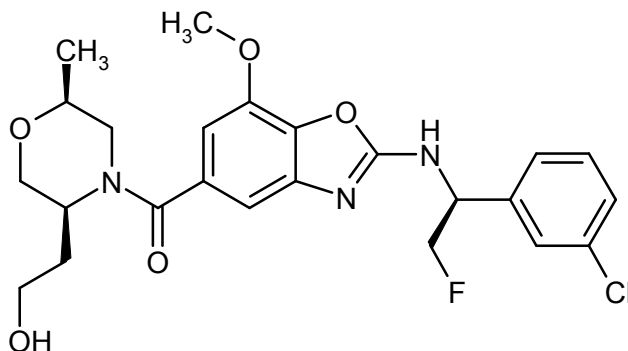
HPLC (procedimiento 3E): $T_r = 14,0$ min, 99,9 % de *de*;

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,93$ min; EM (IEPpos): $m/z = 492$ [M+H]⁺;

35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,04-8,94 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50-7,35 (m, 3H), 6,90-6,81 (m, 1H), 6,70 (s. a., 1H), 5,24 (m_c, 1H), 4,84-4,12 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,84-3,19 (m, 6H), 3,07-2,59 (m, 1H), 2,03-1,71 (m,

2H), 1,21-0,90 (m, 3H).

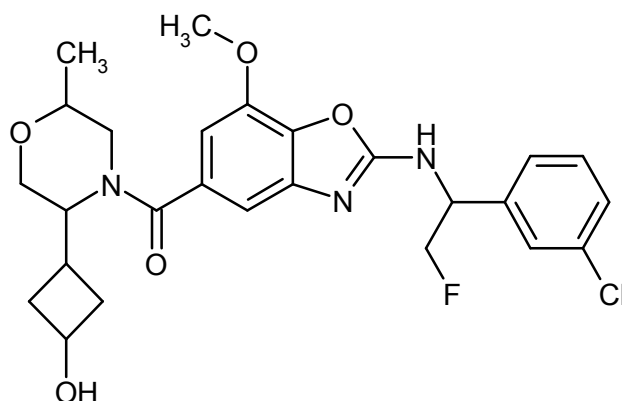
De acuerdo con la determinación de la estructura por la formación de complejo de α -trombina humana con el ejemplo 15 en el cristal, este compuesto es (2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[(2S,5S)-5-(2-hidroxi-2-metilmorfolin-4-il)]metanona que tiene la siguiente fórmula



5

Ejemplo 16:

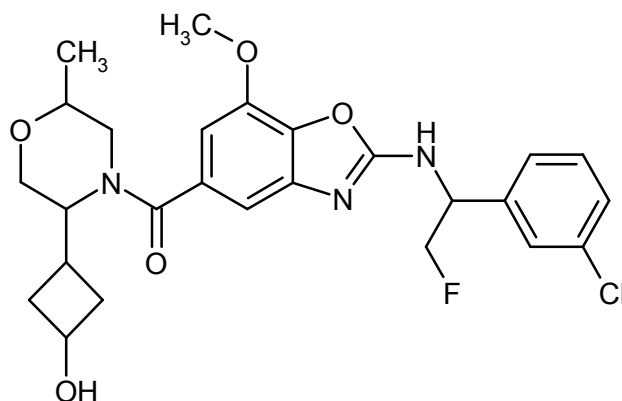
(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[5-(3-hidroxiciclobutil)-2-metilmorfolin-4-il]metanona [mezcla diastereomérica, 4 isómeros]



- 10 Inicialmente se cargaron 200 mg (0,33 mmol, pureza: 60 %) de ácido 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxílico [isómero enantioméricamente puro] y 67,6 mg (0,40 mmol) de 3-(6-metilmorfolin-3-il)ciclobutanol [mezcla diastereomérica, 4 isómeros] en *N,N*-dimetilformamida (2,50 ml) y se agregaron 170 mg (229 μ l, 1,32 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente se agregaron 150 mg (0,40 mmol) de HATU a TA y se agitó durante 2 h. Sin procesamiento posterior, la solución de reacción se purificó por RP-HPLC preparativa
- 15 (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 83,9 mg (48 % d. t.).
CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,94, 0,95$ min; EM (IEPpos): $m/z = 518$ [M+H]⁺.

Ejemplo 17:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[5-(3-hidroxiciclobutil)-2-dimetilmorfolin-4-il]metanona [isómero 1 enantioméricamente puro]



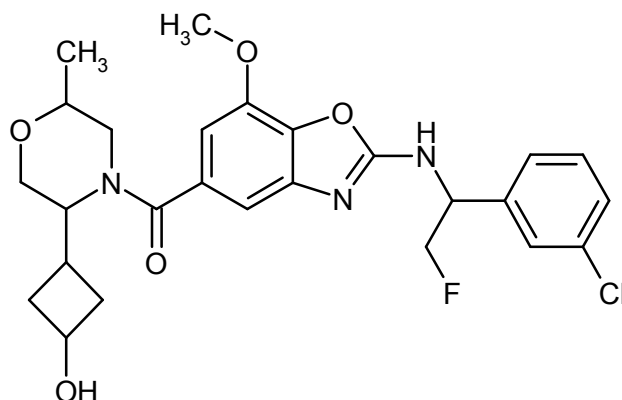
La separación de los diastereómeros sobre una fase quiral de 75,0 mg del compuesto del ejemplo 16 de acuerdo con el procedimiento 1D dio 17,4 mg del ejemplo 17 (isómero 1 enantioméricamente puro), 8,6 mg del ejemplo 18 (isómero 2 enantioméricamente puro), 17,7 mg del ejemplo 19 (isómero 3 enantioméricamente puro) y 9,5 mg del ejemplo 20 (isómero 4 enantioméricamente puro).

HPLC (procedimiento 1E): $T_r = 11,1$ min, 99 % de *de*;

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,95$ min; EM (IEPpos): $m/z = 518$ [M+H]⁺.

Ejemplo 18:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[5-(3-hidroxiciclobutil)-2-dimetilmorfolin-4-il]metanona [isómero 2 enantioméricamente puro]



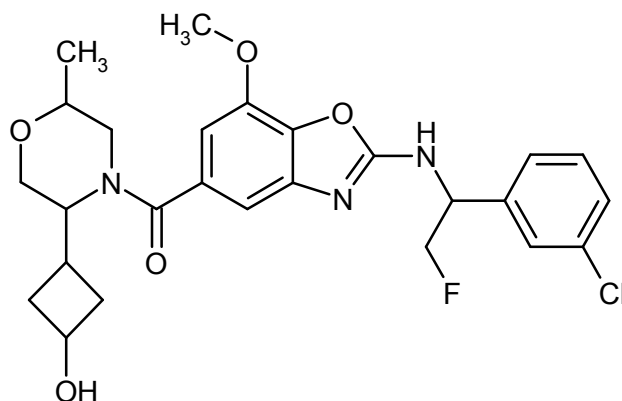
La separación de los diastereómeros sobre una fase quiral de 75,0 mg del compuesto del ejemplo 16 de acuerdo con el procedimiento 1D dio 17,4 mg del ejemplo 17 (isómero 1 enantioméricamente puro), 8,6 mg del ejemplo 18 (isómero 2 enantioméricamente puro), 17,7 mg del ejemplo 19 (isómero 3 enantioméricamente puro) y 9,5 mg del ejemplo 20 (isómero 4 enantioméricamente puro).

HPLC (procedimiento 1E): $T_r = 12,6$ min, 94,3:5,7 *dr*;

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,95$ min; EM (IEPpos): $m/z = 518$ [M+H]⁺.

Ejemplo 19:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[5-(3-hidroxiciclobutil)-2-dimetilmorfolin-4-il]metanona [isómero 3 enantioméricamente puro]



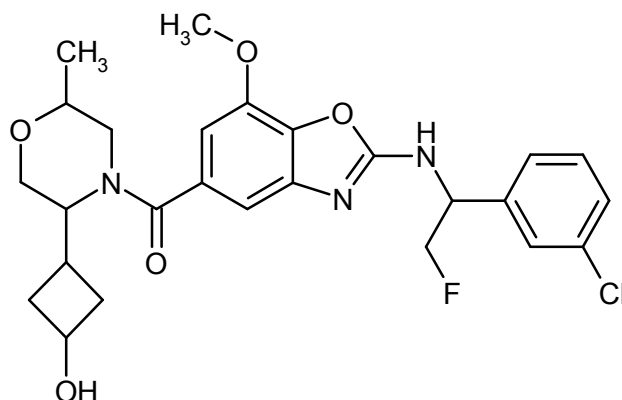
La separación de los diastereómeros sobre una fase quiral de 75,0 mg del compuesto del ejemplo 16 de acuerdo con el procedimiento 1D dio 17,4 mg del ejemplo 17 (isómero 1 enantioméricamente puro), 8,6 mg del ejemplo 18 (isómero 2 enantioméricamente puro), 17,7 mg del ejemplo 19 (isómero 3 enantioméricamente puro) y 9,5 mg del ejemplo 20 (isómero 4 enantioméricamente puro).

HPLC (procedimiento 1E): $T_r = 14,5$ min, 99 % de *de*;

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,95$ min; EM (IEPpos): $m/z = 518$ [M+H]⁺.

Ejemplo 20:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[5-(3-hidroxiciclobutil)-2-dimetilmorfolin-4-il]metanona [isómero 4 enantioméricamente puro]



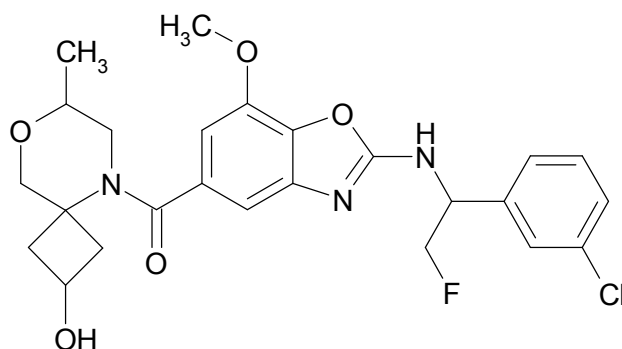
La separación de los diastereómeros sobre una fase quiral de 75,0 mg del compuesto del ejemplo 16 de acuerdo con el procedimiento 1D dio 17,4 mg del ejemplo 17 (isómero 1 enantioméricamente puro), 8,6 mg del ejemplo 18 (isómero 2 enantioméricamente puro), 17,7 mg del ejemplo 19 (isómero 3 enantioméricamente puro) y 9,5 mg del ejemplo 20 (isómero 4 enantioméricamente puro).

HPLC (procedimiento 1E): $T_r = 17,2$ min, 96,1:3,9 *dr*;

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,94$ min; EM (IEPpos): $m/z = 518$ [M+H]⁺.

Ejemplo 21:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[(cis-2-hidroxi-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]non-5-il)]metanona [isómero 1 enantioméricamente puro]

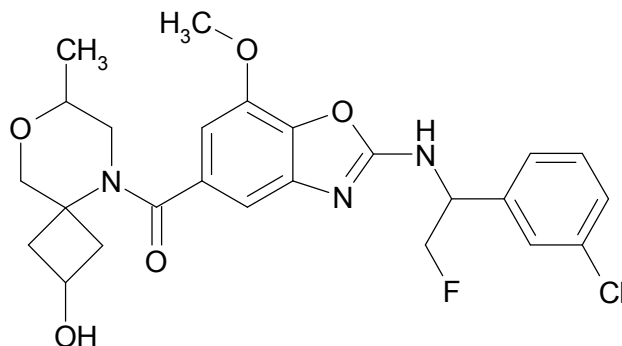


5 Inicialmente se cargaron 120 mg (0,152 mmol, pureza: 46 %) de ácido 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxílico [isómero enantioméricamente puro] y 35,2 mg (0,182 mmol) de clorhidrato de *cis*-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonan-2-ol [ejemplo 64A, isómero 1 enantioméricamente puro] en *N,N*-dimetilformamida (1,20 ml) y se agregaron 78,4 mg (106 μ l, 0,607 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente se agregaron 69,2 mg (0,182 mmol) de HATU y se agitó a TA durante 1 h. A continuación se agregaron 35,2 mg (0,182 mmol) de clorhidrato de *cis*-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonan-2-ol [ejemplo 64A, isómero 1 enantioméricamente puro], 78,4 mg (106 μ l, 0,607 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 69,2 mg (0,182 mmol) de HATU y se agitó a TA durante 2 h más. Sin posterior procesamiento, la solución de reacción se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 67,3 mg (80 % d. t.).

10 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,91$ min; EM (IEPpos): $m/z = 504$ [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,00 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51-7,34 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,24 (m_c, 1H), 5,08 (d, 1H), 4,80-4,51 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,52-3,43 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H), 2,73-2,63 (m, 1H), 2,33 (s. a., 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,85 (t. a., 1H), 0,90 (d, 3H).

15 Ejemplo 22:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[(*cis*-2-hidroxi-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]non-5-il)metanona [isómero 2 enantioméricamente puro]



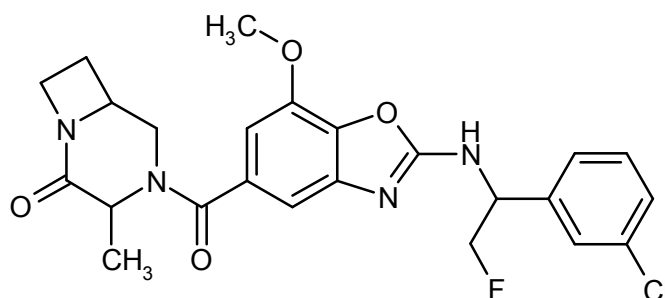
20 Inicialmente se cargaron 120 mg (0,152 mmol, pureza: 46 %) de ácido 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxílico [isómero enantioméricamente puro] y 35,2 mg (0,182 mmol) de clorhidrato de *cis*-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonan-2-ol [ejemplo 65A, isómero 2 enantioméricamente puro] en *N,N*-dimetilformamida (1,20 ml) y se agregaron 78,4 mg (106 μ l, 0,607 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente se agregaron 69,2 mg (0,182 mmol) de HATU y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. A continuación se agregaron 35,2 mg (0,182 mmol) de clorhidrato de *cis*-7-metil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonan-2-ol [ejemplo 65A, isómero 2 enantioméricamente puro], 78,4 mg (106 μ l, 0,607 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 69,2 mg (0,182 mmol) de HATU y se agitó a TA durante 2 h más. Sin posterior procesamiento, la solución de reacción se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 44,2 mg (51 % d. t.).

25 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,94$ min; EM (IEPpos): $m/z = 504$ [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,01 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49-7,36 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,24 (m_c, 1H), 5,09 (d, 1H), 4,80-4,52 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,51-3,42 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H), 2,69 (dd, 1H), 2,38-2,29 (d, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,84 (t. a., 1H), 0,89 (d, 3H).

30

Ejemplo 23:

4-[[2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il]carbonil]-3-metil-1,4-diazabicyclo[4,2,0]octan-2-ona [isómero enantioméricamente puro]



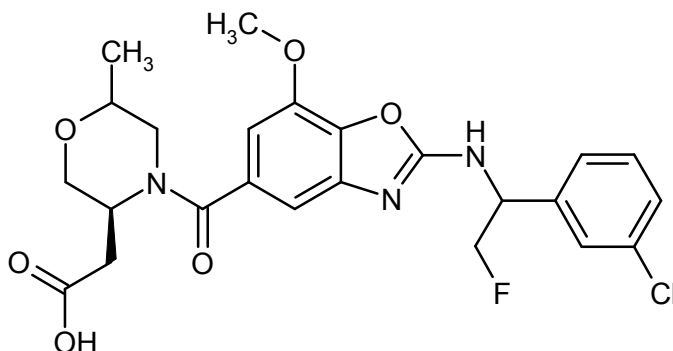
Inicialmente se cargaron 266 mg (0,337 mmol, pureza: 46 %) de ácido 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxílico [isómero enantioméricamente puro] y 154 mg (1,10 mmol) de 3-metil-1,4-diazabicyclo[4,2,0]octan-2-ona [ejemplo 70A, isómero 3 enantioméricamente puro] en *N,N*-dimetilformamida (3,32 ml) y se agregaron 378 mg (0,51 ml, 2,92 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente se agregaron 333 mg (0,877 mmol) de HATU a TA y se agitó durante toda la noche. Sin procesamiento posterior, la solución de reacción se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 174 mg (cuant.).

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,94$ min; EM (IEPpos): $m/z = 487$ [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,00 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50-7,36 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,24 (m_c, 1H), 4,80-4,52 (m, 3H), 4,22 (m_c, 1H), 4,05 (m_c, 1H), 3,98-3,87 (m, 4H), 3,72 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,38 (d, 3H), un protón oculto.

Ejemplo 24:

Ácido (3*S*)-4-[(2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)carbonil]-6-metilmorfolin-3-il]acético [isómero enantioméricamente puro]



Inicialmente se cargaron 600 mg (1,22 mmol) de (2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[(5*S*)-5-(2-hidroxietil)-2-metilmorfolin-4-il]metanona [ejemplo 15, isómero 2 enantioméricamente puro] en acetonitrilo (120 ml), se agregaron 611 mg (2,68 mmol) de ácido peryódico a TA y se agitó durante 15 min. Posteriormente se enfrió hasta 0 °C y se agregaron 15,7 mg (0,07 mmol) de clorocromato de piridinio en acetonitrilo (2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h (se controló por CCF: diclorometano/*iso*-propanol 10:1) y luego se concentró a vacío hasta aprox. 20 ml. Se agregó solución de bisulfito de sodio acuoso saturado (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de hidrógeno acuoso 1 N (100 ml) y agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 312 mg (48 % d. t.).

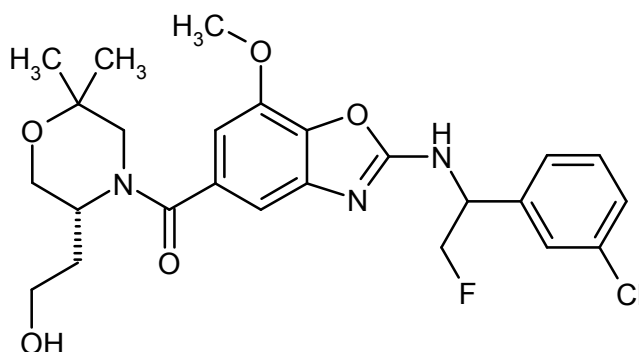
Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = 133,9^\circ$ ($c = 0,55$, cloroformo);

CL-EM (procedimiento 7A): $T_r = 2,65$ min; EM (IEPpos): $m/z = 505$ [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,33 (s. a., 1H), 8,99 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50-7,33 (m, 3H), 6,95-6,80 (m, 1H), 6,72 (s. a., 1H), 5,24 (m_c, 1H), 4,85-4,15 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,83-3,23 (m, 4H), 3,05-2,56 (m, 3H), 1,22-0,91 (m, 3H).

Ejemplo 25:

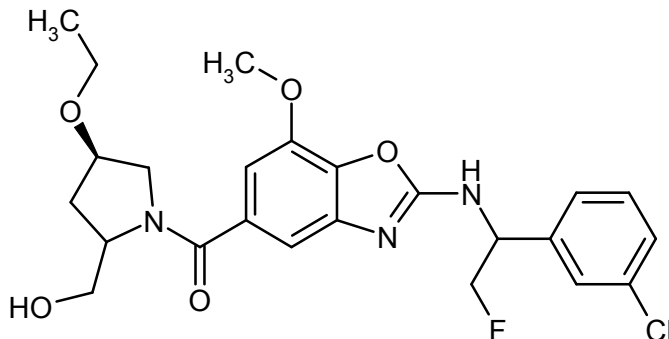
(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[(5*R*)-5-(2-hidroxietil)-2,2-dimetilmorfolin-4-il]metanona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]



- 5 Inicialmente se cargaron 50,0 mg (0,08 mmol, pureza: 60 %) de ácido 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxílico [isómero enantioméricamente puro] y 15,7 mg (0,10 mmol) de 2-[(3R)-6,6-dimetil-morfolin-3-il]etanol [ejemplo 77A, mezcla enantiomérica, 2 isómeros] en *N,N*-dimetilformamida (1,00 ml) y se agregaron 42,5 mg (57,3 μ l, 0,33 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente se agregaron 37,5 mg (0,10 mmol) de HATU a TA y se agitó durante 2 h. Sin procesamiento posterior, la solución de reacción se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 30,7 mg (71 % d. t., relación diastereomérica: aprox. 85:15). HPLC (procedimiento 3E): T_r = 6,07 min (compuesto objetivo), 8,46 min (isómero menor): aprox. 85:15 de relación diastereomérica;
- 10 CL-EM (procedimiento 1A): T_r = 0,95 min; EM (IEPpos): m/z = 506 [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,00 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50-7,35 (m, 3H), 6,82 (s. a., 1H), 6,68 (s, 1H), 5,23 (m_c, 1H), 4,85-4,25 (m, 4H), 4,03-3,70 (m, 5H), 3,44 (s. a., 3H), 1,97-1,75 (m, 2H), 1,11 (s. a., 6H), un protón oculto.

Ejemplo 26:

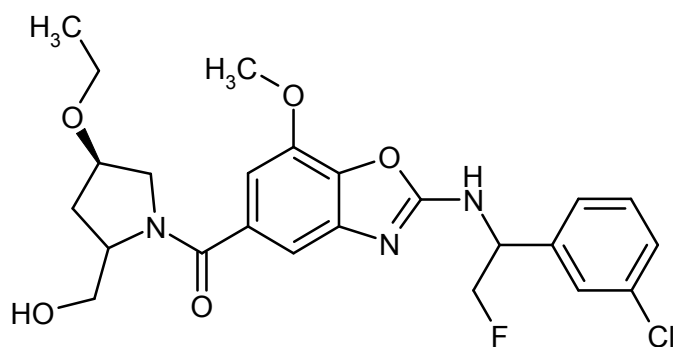
- 15 (2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[(4R)-4-etoxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metanona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]



- 20 Inicialmente se cargaron 200 mg (0,49 mmol, pureza: 89 %) de ácido 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxílico [ejemplo 13A, isómero enantioméricamente puro] y 106 mg (0,73 mmol) de [(4R)-4-etoxipirrolidin-2-il]metanol [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en *N,N*-dimetilformamida (3,25 ml) y se agregaron 441 mg (595 μ l, 3,42 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente se agregaron 223 mg (0,59 mmol) de HATU a TA y se agitó durante toda la noche. Sin procesamiento posterior, la solución de reacción se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 192 mg (79 % d. t.). CL-EM (procedimiento 1A): T_r = 0,96 min; EM (IEPpos): m/z = 492 [M+H]⁺;
- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,03-8,96 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50-7,36 (m, 3H), 7,02-6,94 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 1H), 5,25 (m_c, 1H), 4,86-4,51 (m, 3H), 4,24-4,10 (m, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,72-3,37 (m, 3H), 3,32-3,11 (m, 2H), 2,23-1,89 (m, 2H), 1,17-0,95 (m, 3H), un protón oculto.

Ejemplo 27:

- 30 (2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[(4R)-4-etoxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metanona [isómero 1 enantioméricamente puro]

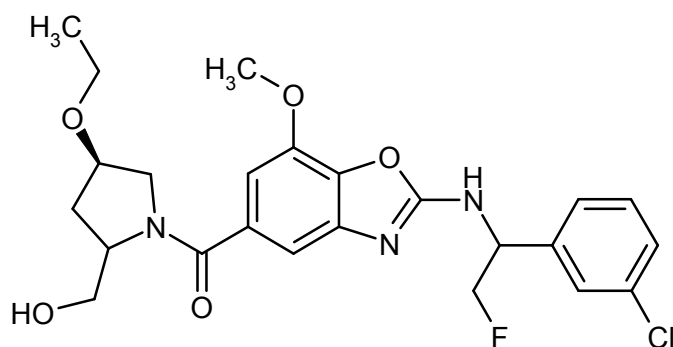


La separación de los diastereómeros sobre una fase quiral de 192 mg del compuesto del ejemplo 26 de acuerdo con el procedimiento 8D dio, después de la purificación por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua), 27,7 mg del ejemplo 27 (isómero 1 enantioméricamente puro) y 6,7 mg del ejemplo 28 (isómero 2 enantioméricamente puro).

- 5 HPLC (procedimiento 8E): $T_r = 8,59$ min, >99,0 % de *de* (isómero 1 enantioméricamente puro), CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,93$ min; EM (IEPpos): $m/z = 492$ $[M+H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8,99 (s. a., 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51-7,35 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,24 (m_c , 1H), 4,83-4,51 (m, 3H), 4,19 (s. a., 1H), 3,92 (s, 4H), 3,71-3,46 (m, 3H), 3,28-2,97 (m, 2H), 2,09-1,93 (m, 2H), 1,16-0,94 (m, 3H), un protón oculto.

10 Ejemplo 28:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)((4*R*)-4-etoxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metanona [isómero 2 enantioméricamente puro]

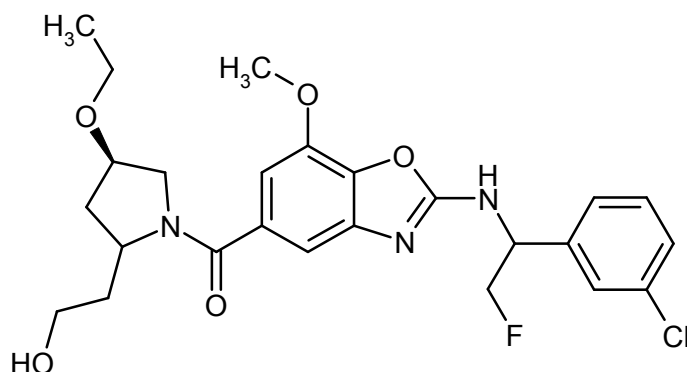


La separación de los diastereómeros sobre una fase quiral de 192 mg del compuesto del ejemplo 26 de acuerdo con el procedimiento 8D dio, después de la purificación por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua), 27,7 mg del ejemplo 27 (isómero 1 enantioméricamente puro) y 6,7 mg del ejemplo 28 (isómero 2 enantioméricamente puro).

- 15 HPLC (procedimiento 8E): $T_r = 15,9$ min, >99,0 % de *de* (isómero 2 enantioméricamente puro), CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,96$ min; EM (IEPpos): $m/z = 492$ $[M+H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8,99 (s. a., 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50-7,35 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,24 (m_c , 1H), 4,90-4,50 (m, 3H), 4,24-4,07 (m, 1H), 3,92 (s, 5H), 3,65-3,47 (s. a., 3H), 3,24-3,05 (m, 1H), 2,24-1,87 (m, 2H), 1,13-1,01 (m, 3H), un protón oculto.

Ejemplo 29:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)((4*R*)-4-etoxi-2-(hidroxietil)pirrolidin-1-il]metanona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]



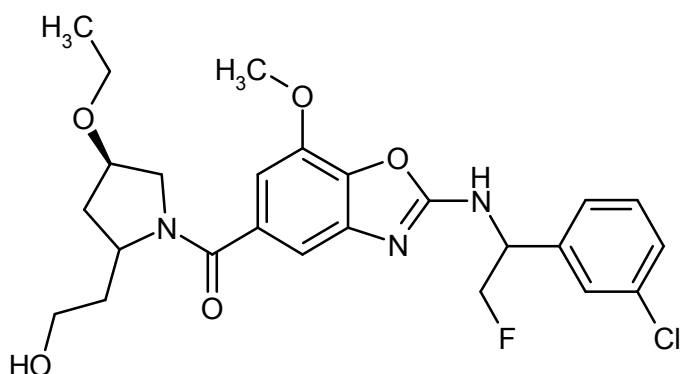
Inicialmente se cargaron 171 mg (0,42 mmol, pureza: 89 %) de ácido 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxílico [ejemplo 13A, isómero enantioméricamente puro] y 100 mg (0,63 mmol) de 2-[(4*R*)-4-etoxipirrolidin-2-il]etanol [mezcla diastereomérica, 2 isómeros] en *N,N*-dimetilformamida (2,79 ml) y se agregaron 379 mg (511 μ l, 2,93 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente se agregaron 191 mg (0,50 mmol) de HATU a TA y a continuación se agitó durante 2 h. Sin procesamiento posterior, la solución de reacción se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 145 mg (65 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,97$ min; EM (IEPpos): $m/z = 506$ [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,08-8,94 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52-7,32 (m, 3H), 6,95 (s. a., 1H), 6,80 (d, 1H), 5,24 (m_c, 1H), 4,81-4,52 (m, 2H), 4,46 (s. a., 1H), 4,20 (s. a., 1H), 3,97-3,85 (m, 4H), 3,68-3,37 (m, 3H), 3,30-3,10 (m, 2H), 2,23-1,97 (m, 2H), 1,85-1,48 (m, 2H), 1,15-0,90 (m, 3H), un protón oculto.

Ejemplo 30:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)((4*R*)-4-etoxi-2-(2-hidroxietyl)pirrolidin-1-il]metanona [isómero 1 enantioméricamente puro]



La separación de los diastereómeros sobre una fase quiral de 140 mg del compuesto del ejemplo 29 de acuerdo con el procedimiento 9D dio 31,0 mg del ejemplo 30 (isómero 1 enantioméricamente puro) y 73 mg del ejemplo 31 (isómero 2 enantioméricamente puro).

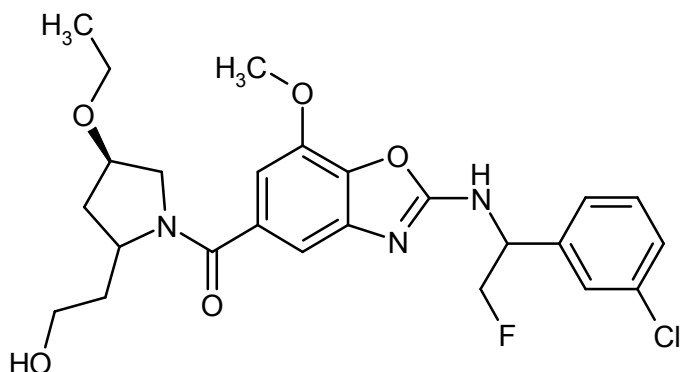
HPLC (procedimiento 9E): $T_r = 8,08$ min, >99,0 % de *de* (isómero 1 enantioméricamente puro),

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,98$ min; EM (IEPpos): $m/z = 506$ [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,98 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50-7,35 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,24 (m_c, 1H), 4,81-4,52 (m, 2H), 4,44 (s. a., 1H), 4,20 (s. a., 1H), 3,92 (s, 4H), 3,64-3,35 (m, 5H), 2,27-2,02 (m, 2H), 1,70 (s. a., 2H), 1,06 (t, 3H), un protón oculto.

Ejemplo 31:

(2-[[1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)((4*R*)-4-etoxi-2-(2-hidroxietyl)pirrolidin-1-il]metanona [isómero 2 enantioméricamente puro]

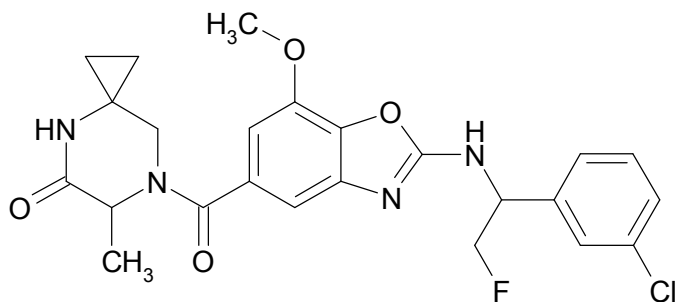


La separación de los diastereómeros sobre una fase quiral de 140 mg del compuesto del ejemplo 29 de acuerdo con el procedimiento 9D dio 31,0 mg del ejemplo 30 (isómero 1 enantioméricamente puro) y 73 mg del ejemplo 31 (isómero 2 enantioméricamente puro).

- 5 HPLC (procedimiento 9E): $T_r = 10,2$ min, >99,0 % de *de* (isómero 2 enantioméricamente puro), CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,96$ min; EM (IEPpos): $m/z = 506$ [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,99 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50-7,29 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,24 (m_c, 1H), 4,85-4,51 (m, 2H), 4,46 (s. a., 1H), 4,20 (s. a., 1H), 3,98-3,84 (m, 4H), 3,59 (d, 3H), 3,29-3,08 (m, 2H), 2,21-1,97 (m, 2H), 1,82-1,72 (s. a., 1H), 1,66-1,47 (m, 1H), 0,99 (t, 3H), un protón oculto.

10 **Ejemplo 32:**

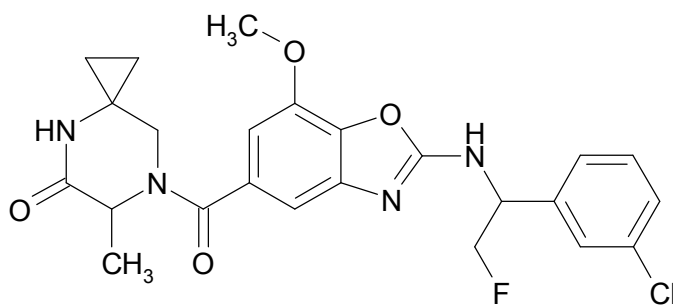
7-[(2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)carbonil]-6-metil-4,7-diazaespiro[2,5]octan-5-ona [mezcla diastereomérica, 2 isómeros]



- 15 Inicialmente se cargaron 100 mg (0,24 mmol, pureza: 89 %) de ácido 2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-carboxílico [ejemplo 13A, isómero enantioméricamente puro] y 100 mg (0,37 mmol) de trifluoroacetato de 6-metil-4,7-diazaespiro[2,5]octan-5-ona [racemato] en *N,N*-dimetilformamida (1,62 ml) y se agregaron 221 mg (297 μ l, 1,71 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente se agregaron 111 mg (0,29 mmol) de HATU a TA y a continuación se agitó durante 2 h. Sin procesamiento posterior, la solución de reacción se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Rendimiento: 82,6 mg (68 % d. t.).
- 20 CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,89$ min; EM (IEPpos): $m/z = 487$ [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,02 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,51-7,29 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,25 (m_c, 1H), 4,96-4,46 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,69 (s. a., 1H), 3,21-2,99 (m, 1H), 1,42 (d, 3H), 0,90-0,30 (m, 4H).

Ejemplo 33:

- 25 7-[(2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)carbonil]-6-metil-4,7-diazaespiro[2,5]octan-5-ona [isómero 1 enantioméricamente puro]



La separación de los diastereómeros sobre una fase quiral de 75,0 mg del compuesto del ejemplo 32 de acuerdo con el procedimiento 10D dio, después de la repetida purificación por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua), 15,9 mg del ejemplo 33 (isómero 1 enantioméricamente puro) y 23,5 mg del ejemplo 34 (isómero 2 enantioméricamente puro).

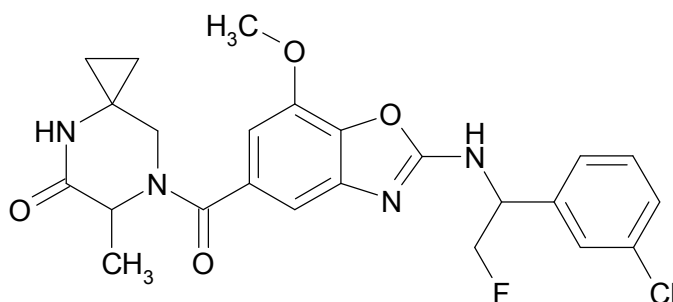
HPLC (procedimiento 10E): $T_r = 4,68$ min, >99,0 % de *de* (isómero 1 enantioméricamente puro),

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,91$ min; EM (IEPpos): $m/z = 487$ [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,02 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49-7,33 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,91-4,47 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (s. a., 1H), 3,07 (s. a., 1H), 1,42 (d, 3H), 0,87-0,29 (m, 4H).

Ejemplo 34:

7-[(2-[[1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)carbonil]-6-metil-4,7-diazaespiro[2,5]octan-5-ona [isómero 2 enantioméricamente puro]



La separación de los diastereómeros sobre una fase quiral de 75,0 mg del compuesto del ejemplo 32 de acuerdo con el procedimiento 10D dio, después de la repetida purificación por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua), 15,9 mg del ejemplo 33 (isómero 1 enantioméricamente puro) y 23,5 mg del ejemplo 34 (isómero 2 enantioméricamente puro).

HPLC (procedimiento 10E): $T_r = 6,24$ min, >99,0 % de *de* (isómero 2 enantioméricamente puro),

CL-EM (procedimiento 1A): $T_r = 0,91$ min; EM (IEPpos): $m/z = 487$ [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,01 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50-7,31 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,94-4,48 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,10 (s. a., 1H), 1,42 (d, 3H), 0,90-0,27 (m, 4H), un protón oculto.

B) Evaluación de la eficacia fisiológica

La adecuación de los compuestos de acuerdo con la invención para tratar trastornos tromboembólicos se puede demostrar en los siguientes sistemas de ensayo:

a) Descripciones del ensayo (*in vitro*)

a.1) Medición de la inhibición de trombina en tampón

Para determinar la inhibición de trombina de las sustancias mencionadas anteriormente se construye un sistema de ensayo bioquímico en el cual se usa la conversión de un sustrato de trombina para determinar la actividad enzimática de la trombina humana. En este ensayo, la trombina escinde aminometilcumarina, lo cual se mide por fluorescencia, del sustrato péptico. Las determinaciones se llevan a cabo en placas de microtitulación.

Las sustancias a ser ensayadas se disuelven en varias concentraciones en dimetilsulfóxido y se incuban durante 15 min con trombina humana (0,06 nmol/l disuelta en 50 mmol/l de tampón Tris [C,C,C-tris(hidroximetil)-aminometano], 100 mmol/l de cloruro de sodio, 0,1 % de BSA [albúmina de suero bovino], pH 7,4) a 22 °C. Posteriormente se agrega el sustrato (5 μ mol/l de Boc-Asp(OBzl)-Pro-Arg-AMC de la empresa Bachem). Después de 30 min de incubación, la muestra se excita a una longitud de onda de 360 nm y la emisión se mide a 460 nm. Las emisiones

medidas de los lotes de ensayo con sustancia de ensayo se comparan con los lotes de control sin sustancia de ensayo (solo dimetilsulfóxido en lugar de la sustancia de ensayo en dimetilsulfóxido) y los valores de CI_{50} se calculan a partir de las relaciones de concentración/actividad. Los datos de actividad representativos de este ensayo se muestran en la siguiente tabla 1 (en algunos casos como valores medios de determinaciones individuales):

5

Tabla 1

Ejemplo N.º	CI_{50} [nM]		Ejemplo N.º	CI_{50} [nM]
1	3,20		2	31,00
3	2,40		4	1,70
5	1,10		6	9,70
7	5,30		8	11,00
9	0,20		10	130,00
11	0,01		12	0,10
13	1,20		14	2,00
15	0,72		16	0,47
17	0,37		18	0,30
19	0,98		20	1,40
21	1,40		22	1,60
23	1,70		24	4,40
25	4,30		26	0,19
27	0,16		28	2,30
29	1,10		30	5,30
31	0,54		32	0,70
33	0,38		34	20,00

a.2) Determinación de la selectividad

Para demostrar la selectividad de las sustancias con respecto a la inhibición de trombina, se examinan las sustancias de ensayo respecto a su inhibición de otras serina proteasas humanas, tales como factor Xa, factor XIIa, Factor XIa, tripsina y plasmina. Para determinar la actividad enzimática del factor Xa (1,3 nmol/l de Kordia), factor XIIa (10 nmol/l de Kordia), factor XIa (0,4 nmol/l de Kordia), tripsina (83 mU/ml de Sigma) y plasmina (0,1 µg/ml de Kordia), estas enzimas se disuelven (50 mmol/l de tampón Tris [C,C,C-tris(hidroximetil)aminometano], 100 mmol/l de cloruro de sodio, 0,1 % de BSA [albúmina de suero bovino], 5 mmol/l de cloruro de calcio, pH 7,4) y se incuban durante 15 min con sustancia de ensayo en varias concentraciones en dimetilsulfóxido y con dimetilsulfóxido sin sustancia de ensayo. La reacción enzimática luego se inicia adicionando los sustratos apropiados (5 µmol/l de Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC de Bachem para FXa, 5 µmol/l de H-Pro-Phe-Arg-AMC de Bachem para factor XIIa, 5 µmol/l de Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC de Bachem para tripsina, 5 µmol/l de Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-AMC de Bachem para factor XIa, 50 µmol/l de MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC de Bachem para plasmina). Después de un tiempo de incubación de 30 min a 22 °C se mide la fluorescencia (excitación: 360 nm, emisión: 460 nm). Las emisiones medidas de los lotes de ensayo con sustancia de ensayo se comparan con los lotes de control sin sustancia de ensayo (solo dimetilsulfóxido en lugar de la sustancia de ensayo en dimetilsulfóxido) y los valores de CI_{50} se calculan a partir de las relaciones de concentración/actividad.

a.3) Determinación de la actividad inhibidora de trombina de los inhibidores potenciales en muestras de plasma

Para determinar la inhibición de trombina en muestras de plasma, se activa la protrombinasa existente en plasma mediante ecarina. La actividad de la trombina y/o su inhibición por inhibidores potenciales se mide posteriormente por fluorescencia adicionando un sustrato.

Las sustancias a ser ensayadas se disuelven en varias concentraciones en dimetilsulfóxido y se diluyen con agua. En placas de fondo plano de 96 pocillos blancas se mezclan 20 µl de dilución de sustancia con 20 µl de solución de ecarina (reactivo de ecarina, empresa Sigma E-0504, concentración final 20 mU por mezcla de reacción) en tampón de Ca (200 mM de Hepes + 560 nM de cloruro de sodio + 10 mM de cloruro de calcio + 0,4 % de PEG) o con 20 µl de tampón de Ca (como control sin estimular). Además se agregan 20 µl de sustrato de trombina fluorogénica (empresa Bachem I-1120, concentración final 50 µmol/l) y 20 µl de plasma citrato (empresa Octapharma) y se homogeneiza bien. La placa se mide en un lector SpectraFluorplus usando un filtro de excitación de 360 nm y un filtro de emisión de 465 nm cada minuto durante 20 minutos. El valor de Cl_{50} se determina cuando se alcanza aprox. el 70 % de la señal máxima (aprox. 12 min). Los datos de actividad representativos de este ensayo se muestran en la siguiente tabla 2 (en algunos casos como valores medios de determinaciones individuales):

Tabla 2

Ejemplo N.º	Cl_{50} [nM]	Ejemplo N.º	Cl_{50} [nM]
1	21,0	2	31,0
3	11,6	4	9,8
5	4,8	6	16,5
7	11,4	8	25,3
9	14,3	10	1400
11	5,7	12	14,7
13	7,8	14	4,8
15	8,0	16	5,6
17	13,2	18	10,9
19	14,1	20	8,4
21	6,2	22	3,8
23	4,7	24	4,5
25	4,7	26	2
27	4,6	28	56
29	15	30	46
31	5	32	7,3
33	8,4	34	170

a.4) Ensayo de generación de trombina (trombograma)

El efecto de las sustancias de ensayo en el trombograma (ensayo de generación de trombina de acuerdo con Hemker) se determina *in vitro* en plasma humano (Octaplas® de la empresa Octapharma). En el ensayo de generación de trombina de acuerdo con Hemker, la actividad de trombina en el plasma de coagulación se determina midiendo los productos de escisión fluorescentes del sustrato I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem). Para iniciar la reacción de coagulación se usan los reactivos de la empresa Thrombinoscope (reactivo PPP: 30 pM de factor tisular recombinante, 24 µM de fosfolípidos en HEPES). La reacción se lleva a cabo en presencia de concentraciones variables de la sustancia de ensayo o el correspondiente disolvente. Además, se usa un calibrador de trombina de la empresa Thrombinoscope cuya actividad amidolítica es necesaria para calcular la actividad de trombina en una muestra de plasma.

El ensayo se lleva a cabo de acuerdo con las especificaciones del fabricante (Thrombinoscope BV): se incuban 4 µl de sustancia de ensayo o del disolvente, 76 µl de plasma y 20 µl de reactivo PPP o calibrador de trombina a 37 °C durante 5 min. Después de la adición de 20 µl de 2,5 mM de sustrato de trombina en 20 mM de HEPES, 60 mg/ml de BSA, 102 mM de cloruro de calcio, se mide la generación de trombina cada 20 s durante un período de 120 min. La medición se lleva a cabo mediante el uso de un fluorómetro (Fluoroskan Ascent) de la empresa Thermo Electron, que está equipado con un par de filtros 390/460 NM y un distribuidor. Usando el "software Thrombinoscope", se

calcula el trombograma y se representa mediante un gráfico. Se calculan los siguientes parámetros: tiempo muerto, tiempo al pico, pico, ETP (potencial de trombina endógena) y la cola de inicio.

a.5) Determinación de la actividad anticoagulante

5 La actividad anticoagulante de las sustancias de ensayo se determina *in vitro* en plasma humano, plasma de conejo y plasma de rata. A este fin, se extrae sangre en una relación de mezclado de citrato de sodio/sangre de 1:9 usando una solución de citrato de sodio de 0,11 molar como patrón. Inmediatamente después de haberse extraído la sangre, se mezcla bien y se centrifuga a aprox. 4000 g durante 15 minutos. El sobrenadante se pipetea.

10 Se determina el tiempo de protrombina (PT, sinónimos: tiempo de tromboplastina, ensayo rápido) en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o el correspondiente disolvente mediante el uso del kit de ensayo comercial (Neoplastin® de la empresa Boehringer Mannheim o Hemoliance® RecombiPlastin de la empresa Instrumentation Laboratory). Los compuestos de ensayo se incuban con el plasma a 37 °C durante 3 minutos. Luego se inicia la coagulación por adición de tromboplastina y se determina el momento del comienzo de la coagulación. Se determina la concentración de la sustancia de ensayo que efectúa una duplicación del tiempo de protrombina. Los datos de actividad representativos de este ensayo se muestran en la siguiente tabla 3 (en algunos casos como valores medios de determinaciones individuales):

Tabla 3

Ejemplo N.º	Cl ₅₀ [nM]		Ejemplo N.º	Cl ₅₀ [nM]
3	1,8		7	1,9
11	1		12	1,5
13	1,4		15	1,1
21	1,3		25	1,1
27	1		33	0,8

20 Se determina el tiempo de trombina (TT) en presencia de concentraciones variables de la sustancia de ensayo o el correspondiente disolvente mediante el uso de un kit de ensayo comercial (reactivo de trombina de la empresa Roche). Los compuestos de ensayo se incuban con el plasma a 37 °C durante 3 minutos. Luego se inicia la coagulación por la adición del reactivo de trombina y se determina el momento del comienzo de la coagulación. Se determina la concentración de la sustancia de ensayo que efectúa una duplicación del tiempo de trombina.

25 Se determina el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) en presencia de concentraciones variables de la sustancia de ensayo o el correspondiente disolvente mediante el uso de un kit de ensayo comercial (reactivo PTT de la empresa Roche). Los compuestos de ensayo se incuban con el plasma y el reactivo PTT (cefalina, caolín) a 37 °C durante 3 minutos. Luego se inicia la coagulación adicionando 25 mM de cloruro de calcio, y se determina el momento del comienzo de la coagulación. Se determina la concentración de la sustancia de ensayo que efectúa una duplicación del APTT.

a.6) Tromboelastografía (tromboelastograma)

30 La tromboelastografía se lleva a cabo con la ayuda del tromboelastógrafo ROTEM de la empresa Pentapharm y sus accesorios, copa y eje. La medición se lleva a cabo en sangre completa extraída de antemano en Monovette de citrato de sodio de la empresa Sarstedt. La sangre en los Monovette se mantiene en movimiento mediante el uso de un agitador y se preincuba a 37 °C durante 30 min.

35 Se prepara una solución madre 2 molar de cloruro de calcio en agua. Ésta se diluye 1:10 con una solución de cloruro de sodio acuoso al 0,9 %. Para la medición se cargan inicialmente 20 µl de solución de cloruro de calcio 200 mM en las copas (concentración final 12,5 mM de cloruro de calcio). Se agregan 3,2 µl de sustancia o disolvente. La medición se inicia adicionando 300 µl de sangre completa. Después de la adición, mediante la punta de la pipeta, la mezcla se aspira brevemente dentro de la pipeta y se libera nuevamente sin generar burbujas de aire. La medición se lleva a cabo durante un período de 2,5 horas o se detiene cuando se establece la fibrinólisis. Para la evaluación se determinan los siguientes parámetros: CT (tiempo de coagulación/[s]), CFT (tiempo de formación de la coagulación/[s]), MCF (firmeza máxima del coágulo/[mm]) y el ángulo alfa [°]. Los puntos de medición se determinan cada 3 segundos y se representan mediante un gráfico, con el eje y para MCF [mm] y el eje x para el tiempo [s].

a.7) Inhibición de la trombina del factor de coagulación unida al trombo

45 Los coágulos de sangre que se forman ya sea antes del inicio de un tratamiento con anticoagulantes, durante los períodos libres de tratamiento o a pesar del tratamiento, contienen grandes cantidades de factores de coagulación

que puedan favorecer la formación progresiva del trombo. Estos factores de coagulación se unen con firmeza al trombo y no pueden eliminarse por lavado. En ciertas situaciones clínicas, esto puede dar por resultado un riesgo para el paciente. Mediante el uso de los ensayos mencionados a continuación, es posible demostrar, en trombos humanos, que tanto la trombina como FXa tienen actividad biológica (procoagulante).

5 Trombos formados *in vitro*

Los trombos se forman *in vitro* a partir de plasma humano y se examinan para ver la actividad de los factores de coagulación ligados a trombina y FXa. A este fin, se mezclan 300 µl de plasma, 30 µl de vesículas lipídicas y 30 µl de una solución de cloruro de calcio acuoso en una placa 48 MTP y se incuban durante 30 min. Esta etapa y las siguientes etapas se llevan a cabo a 37 °C y con agitación constante (300 r/min). Los trombos formados se transfieren a una nueva placa 48 MTP y se lavan dos veces durante 10 min en solución de cloruro de sodio al 0,9 %, secándose los trombos en papel de filtro entre las etapas de lavado. El trombo se transfiere al tampón B (tampón Veronal de Owren, 1 % de BSA) y se incuba durante 15 min, se seca en papel de filtro y se incuba durante 30 min en sustancia de ensayo en varias concentraciones en tampón B. Los coágulos se lavan posteriormente dos veces como se ha descrito anteriormente. Se secan los trombos y se transfieren al tampón D: (240 µl de tampón Veronal de Owren, 1 % de BSA y 15,6 mM de cloruro de calcio) y se incuban con o sin 0,6 µM de protrombina durante 45 min. La reacción se detiene con 75 µl de solución de EDTA al 1 %. La actividad de trombina se mide de forma separada en el trombo en tampón A (7,5 mM de Na₂EDTAx2H₂O, 175 mM de cloruro de sodio, 1 % de BSA, pH 8,4) o en el sobrenadante de la última etapa. A este fin, se emplea el sustrato de trombina usado en a.1) en una concentración final de 50 µM, y la fluorescencia resultante se mide en un lector de placas de fluorescencia (360/465 nm).

20 **a.8) influencia de los inhibidores de trombina sobre la trombólisis en plasma con bajo contenido en plaquetas**

El efecto de las sustancias de ensayo sobre la trombólisis *in vitro* en plasma con bajo contenido en plaquetas se ensaya en presencia del activador tisular del plasminógeno (tPA). A este fin, con el control por medición de turbidez (absorción UV a 405 nm), inicialmente se forma un coágulo en una placa de microtitulación en plasma humano con la adición del factor tisular (*tissue factor*), se ajusta la disolución del coágulo a una cierta ventana de tiempo adicionando simultáneamente el activador tisular del plasminógeno (tPA). La adición simultánea de diferentes cantidades de la sustancia de ensayo puede dar por resultado un acortamiento del tiempo de trombólisis (tiempo entre la turbidez máxima y la vuelta a la línea de base).

En una placa de microtitulación de 384 pocillos, 0,7 µl de una mezcla de etanol/agua (1:1) que comprende varias concentraciones de las sustancias de ensayo, 1,7 µl de una solución de trombomodulina humana (concentración final 10 nM) y 1,7 µl de una solución del activador tisular del plasminógeno humano (Actilyse®, concentración final 3 nM) se agregan a 63 µl de plasma humano (Cruz Roja Alemana, corresponde al 90 % de plasma en el ensayo). La coagulación se inicia adicionando 3,5 µl de una solución que contiene factor tisular (recombiplastina 2G en una dilución 1:100 en solución 0,2 M de cloruro de calcio) a 37 °C. Inmediatamente después se inicia la medición de turbidez (medición de absorción UV a 405 nm) a intervalos de un minuto. El tiempo de trombólisis se calcula como el tiempo que transcurre desde la absorción máxima hasta volver a la línea de base.

b) Determinación de la actividad antitrombótica (*in vivo*)

b.1) Modelo de derivación arteriovenosa y hemorragia (modelo de rata combinado)

Se anestesian ratas macho en ayuno (linaje: HSD CPB:WU) con un peso de 300-350 g usando Inactin (150-180 mg/kg). La formación del trombo se inicia en una derivación arteriovenosa de acuerdo con el procedimiento descrito por Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214. A este fin, se exponen la vena yugular izquierda y la arteria carótida derecha. Los dos vasos se conectan por una derivación extracorpórea mediante el uso de un tubo de polietileno (PE 60) con una longitud de 10 cm. En el medio, este tubo de polietileno se une a otro tubo de polietileno (PE160) con una longitud de 3 cm el cual contiene una hebra de nylon áspero y dispuesto para formar un bucle, para formar una superficie trombógena. La circulación extracorpórea se mantiene durante 15 minutos. La derivación se elimina posteriormente y la hebra de nylon con el trombo se pesan inmediatamente. El peso de la hebra de nylon por sí misma se determina antes de iniciarse el experimento.

Para determinar el tiempo de hemorragia, inmediatamente después de abrir la circulación de la derivación, se corta la punta de la cola de las ratas en 3 mm usando una hojita de afeitar. La cola se coloca en solución fisiológica que se mantiene a una temperatura de 37 °C, y se observa la hemorragia del corte durante un período de 15 minutos. Lo que se determina es el tiempo hasta que cesa la hemorragia durante al menos 30 segundos (tiempo de hemorragia inicial), el tiempo de hemorragia total durante un período de 15 minutos (tiempo de hemorragia acumulado) y la pérdida de sangre cuantitativa mediante la determinación fotométrica de la hemoglobina recolectada.

Antes de establecerse la circulación extracorpórea y del corte de la punta de la cola, se administran las sustancias de ensayo a los animales mientras están despiertos por vía intravenosa a través de la vena yugular contralateral como un bolo simple o como bolo con infusión continua posterior o por vía oral usando un tubo faríngeo.

b.2) Modelo del daño de cloruro de hierro (II) y hemorragia (modelo II combinado, rata)

Se anestesian ratas macho (linaje: HsdRCCHan:Wist) con un peso de 300 g-325 g por vía intraperitoneal con Inactin (180 mg/kg). La formación del trombo se desencadena mediante el uso de cloruro de hierro(II) en la arteria carótida. A este fin se expone la arteria carótida derecha. Posteriormente se une la cabeza de la sonda del flujo, y se registra el flujo sanguíneo durante 10 minutos. Luego se drenan la arteria y los alrededores. Se colocan parafilm (10 x 8 mm) y papel de filtro (10 x 16 mm doblado) debajo de la arteria carótida y se humedece con 20 µl de solución de cloruro de hierro (II) (reactivo de tetrahidrato de cloruro de hierro (II) más 99 %, Sigma, se prepara solución en agua al 5 %). Se coloca un pequeño pedazo de papel de filtro sobre la parte superior de la arteria carótida y además se humedece con solución de cloruro de hierro(II). La arteria carótida preparada de esta manera se cubre con un hisopo húmedo y se deja durante 5 minutos. Posteriormente se quitan el parafilm y el papel filtro y la arteria se enjuaga con solución de cloruro de sodio fisiológica. Posteriormente se une nuevamente la cabeza de sonda del flujo, y se registra el flujo sanguíneo durante 30 minutos. Después, la medición se detiene y la sección expuesta de la arteria carótida se aprieta con bridas tisulares y se extirpa. El trombo localizado en el vaso se quita del vaso con la ayuda de un par de pincitas y se pesa inmediatamente.

Para determinar el tiempo de hemorragia, después de la lesión y la nueva unión de la cabeza de sonda del flujo, se corta la punta de la cola de la rata en 3 mm usando una hojita de afeitar. La cola se coloca en agua que se mantiene a una temperatura de 37 °C, y se observa la hemorragia del corte durante un periodo de 15 minutos. Lo que se determina es el tiempo hasta que cesa la hemorragia durante al menos 30 segundos (tiempo de hemorragia inicial), el tiempo de hemorragia total durante un período de 15 minutos (tiempo de hemorragia acumulado) y la pérdida de sangre cuantitativa mediante la determinación fotométrica de la hemoglobina recolectada.

Las sustancias de ensayo se administran ya sea por vía intravenosa a través de la vena yugular como un bolo simple directamente antes del inicio del experimento o como un bolo (antes del inicio) con infusión continua posterior.

b.3) Modelo de reperfusión venosa y hemorragia en conejo (modelo combinado de conejo)

Se anestesian conejos machos de Nueva Zelanda con un peso de 2,8 - 3,4 kg mediante el uso de una inyección intramuscular en embolada de cetamina/Rompun. Posteriormente se afeita el animal en los lugares necesarios para la cirugía. Se administra una infusión continua de anestésico (cetamina/Rompun) a través de la vena auricular izquierda usando un catéter permanente. La vena femoral izquierda y derecha y la arteria femoral derecha se cateterizan con un tubo de polietileno (PE50). La vena yugular se expone cuidadosamente de modo que el vaso se tense y se dañe lo menos posible y no haya más grasa en el vaso. Mediante el uso de un aparato adecuado para medir el flujo (Powerlab, Transonic TS420 incl. la cabeza de sonda de flujo), se registra el flujo en la vena yugular (Lab Chart Software). Antes del inicio del experimento, se extraen 1,4 ml de sangre citrada dos veces del conejo a través de la arteria femoral, y se determina el tiempo de hemorragia basal en el borde de la oreja. Una vez que haya habido un flujo constante a partir de la vena yugular durante 10 min (regeneración completa del vaso después de la preparación), se aprieta una sección de 2 cm de la vena usando pequeñas pincitas para el vaso. En una placa Petri, la sangre citrada extraída anteriormente (300 µl) se mezcla con cloruro de calcio (0,25 M, 90 µl) y trombina (25 U/ml, 60 µl). Se extraen rápidamente 180 µl de la mezcla de sangre/cloruro de calcio/trombina en una jeringa de 1 ml y, a través de una cánula 27G, se inyecta dentro del segmento apretado del vaso. El sitio de inyección se aprieta con un par de pincitas durante un minuto de modo que no se pueda escapar la sangre. Dos minutos después de la inyección del trombo, se administra la sustancia de ensayo como inyección en embolada e infusión a través del catéter de la vena femoral izquierda. 14 minutos después de la inyección del trombo, se administra el activador tisular del plasminógeno como inyección en embolada e infusión (Actilyse®, 20 µg/kg de bolo & 150 µg/kg/h de infusión) en la vena femoral derecha. 15 minutos después de la inyección del trombo, se abre la estasis y se conecta la cabeza de sonda de flujo. Se registra el flujo sanguíneo en el vaso durante 120 minutos, y el vaso se mantiene húmedo con solución de cloruro de sodio acuoso al 0,9 % caliente durante este tiempo. Después de 105 minutos de reperfusión, se determina nuevamente el tiempo de hemorragia de la oreja. Al final del experimento, después de 120 minutos de reperfusión, se eliminan 1,4 ml de sangre citrada, el animal se sacrifica sin dolor mediante una inyección en embolada de 1,5 ml de T61 y se determina el peso del trombo en la vena yugular. La sangre extraída anteriormente y después del experimento se usa para obtener plasma y para determinar el tiempo de coagulación *ex vivo*.

Se calcula el área bajo la curva (AUC) de flujo de sangre/tiempo y se correlaciona con el área máxima obtenible, la cual se calcula a partir del flujo sanguíneo antes del experimento y el tiempo (120 min). El área obtenible exclusivamente con el activador tisular del plasminógeno se sustrae del área obtenida usando la respectiva sustancia o dosificación. El área resultante es una medida de la mejora de reperfusión mediante la sustancia que va a someterse a ensayo (tabla 4).

55

Tabla 4: Acción antitrombótica sinérgica de la combinación del ejemplo 15 con rivaroxaban

Aumento de la reperusión (área de flujo sanguíneo/tiempo) después del tratamiento con		
compuesto del ejemplo 15 [iny. en embolada 0,33 mg/kg; infusión continua 0,43 mg/kg/h]	rivaroxaban [iny. en embolada 0,08 mg/kg; infusión continua 0,09 mg/kg/h]	combinación del compuesto del ejemplo 15 [iny. en embolada 0,33 mg/kg; infusión continua 0,43 mg/kg/h] con rivaroxaban [iny. en embolada 0,08 mg/kg; infusión continua 0,09 mg/kg/h]
12,2 %	13,0 %	49,5 %
efecto insignificante (p > 0,05)	efecto insignificante (p > 0,05)	efecto significativo (p < 0,05)

c) Determinación de farmacocinética**c.1) Farmacocinética tras la administración intravenosa de la sustancia de ensayo**

5 Se anestesian ratas macho Wistar y se coloca un catéter en la vena yugular. Al día siguiente se administra una dosis definida de la sustancia de ensayo como solución mediante inyección en la vena de la cola. Se recolectan muestras de sangre mediante el catéter durante un período de 7 horas (9 puntos en el tiempo).

Se administra una dosis definida de la sustancia de ensayo a Beagles hembra como una solución a través de la vena cefálica como una infusión de 15 min. Se recolectan muestras de sangre mediante un catéter en la vena cefálica durante un período de 7 horas (12 momentos).

La sangre se centrifuga en tubos de heparina. Para precipitar la proteína, se agrega acetonitrilo a la muestra de plasma y se centrifuga. La sustancia de ensayo se cuantifica en el sobrenadante mediante CL/EM-EM. Las concentraciones de plasma de la sustancia de ensayo determinadas se usan para calcular los parámetros farmacocinéticos tales como AUC (área debajo de la curva de concentración de plasma/tiempo), V_{ss} (volumen de distribución), $C_{m\acute{a}x}$ (concentración más alta de la sustancia de ensayo en el plasma después de la administración), $t_{1/2}$ (semivida) y CL (aclaramiento total de la sustancia de ensayo del plasma). Para calcular el aclaramiento en sangre, se determina la distribución de sangre/plasma mediante la incubación de la sustancia de ensayo en sangre. Después de la eliminación del plasma por centrifugación, se determina la concentración de la sustancia de ensayo en el plasma mediante CL/EM-EM.

c.2) Farmacocinética tras la administración peroral de la sustancia de ensayo

Se anestesian ratas macho Wistar, y se coloca un catéter en la vena yugular. Al día siguiente, se administra por vía peroral una dosis definida de la sustancia de ensayo. Se recolectan muestras de sangre mediante el catéter durante un período de 24 horas (9 momentos).

Se administra por vía oral una dosis definida de la sustancia de ensayo a Beagles hembra. Se recolectan muestras de sangre mediante un catéter en la vena cefálica durante un período de 24 horas (9 momentos).

La sangre se centrifuga en tubos de heparina. Para precipitar la proteína, se agrega acetonitrilo a la muestra de plasma y se centrifuga. La sustancia de ensayo se cuantifica en el sobrenadante mediante CL/EM-EM. Las concentraciones de plasma de la sustancia de ensayo determinadas se usan para calcular los parámetros farmacocinéticos tales como AUC (área debajo de la curva de concentración de plasma/tiempo), $C_{m\acute{a}x}$ (concentración más alta de la sustancia de ensayo en el plasma después de la administración), $t_{1/2}$ (semivida) y F (biodisponibilidad)

c.3) Ensayo de permeabilidad de Caco-2

La permeabilidad *in vitro* de la sustancia de ensayo a través de una monocapa celular Caco-2 se determina mediante el uso de un sistema *in vitro* establecido para predecir la permeabilidad a través del tubo gastrointestinal [1]. Las células Caco-2 (n.º ACC 169, DSMZ, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Braunschweig) se siembran en placas de 24 pocillos y se cultivan durante 14 a 16 días. La sustancia de ensayo se disuelve en DMSO y se diluye hasta una concentración de 2 μ M en tampón de transporte (HBSS, solución salina tamponada Hanks, Gibco/Invitrogen, suplementada con glucosa (concentración final 19,9 mM) y HEPES (concentración final 9,8 mM)). Para determinar la permeabilidad desde el apical hasta el basolateral (P_{app} A-B), se agrega la sustancia de ensayo en el lado apical y se agrega tampón de transporte en el lado basolateral de la monocapa celular. Para determinar la permeabilidad desde el basolateral hasta el apical (P_{app} B-A), se agrega la sustancia de ensayo en el lado basolateral y se agrega tampón de transporte en el lado apical de la monocapa celular. Al inicio del experimento, se toman muestras del compartimiento donante para determinar el equilibrio de la masa. Después de un tiempo de incubación de 2 horas a 37 °C, se toman muestras de los dos compartimientos. Las

muestras se cuantifican por CL-EM/EM y se calculan los coeficientes de permeabilidad. Para cada monocapa celular se determina la permeabilidad de Lucifer Yellow para asegurar la integridad de la capa celular. En cada lote celular se determina conjuntamente la permeabilidad de atenolol (marcador para permeabilidad baja) y sulfasalazina (marcador para excreción activa) para el control de calidad de las células.

- 5 Bibliografía: Artursson, P. and Karlsson, J. (1991). Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Biochem. Biophys.* 175 (3), 880-885.

c.4) Determinaciones de aclaramiento *in vitro* con hepatocitos

10 Se llevan a cabo incubaciones con hepatocitos primarios frescos a 37 °C en un volumen total de 1,5 ml con un robot Janus® modificado (Perkin Elmer) mientras se agita. Normalmente, las incubaciones contienen 1 millón de células hepáticas vivas / ml, ~ 1 µM de sustrato y 0,05 M de tampón fosfato de potasio (pH = 7,4). La concentración de ACN final en la incubación es ≤ 1 %.

15 Se extraen alícuotas de 125 µl de la incubación después de 2, 10, 20, 30, 50, 70 y 90 min y se transfieren a placas de filtro de 96 pocillos (0,45 µm de PTFE hidrófilo de unión baja; Millipore: MultiScreen Solvinert). Cada uno de estos contienen 250 µl de ACN para detener la reacción. Después de la centrifugación, los filtrados se analizan por EM/EM (habitualmente API 3000).

Los aclaramientos (CL) *in vitro* se calculan a partir de las semividas de la degradación de la sustancia, mediante el uso de las siguientes ecuaciones:

- 20 ➤ $CL'_{intrinsic} [ml/(min \cdot kg)] = (0,693 / in\ vitro\ t_{1/2} [min]) \cdot (peso\ del\ hígado [g\ hígado / kg\ de\ peso\ corporal]) \cdot (número\ de\ células [1,1 \cdot 10^8] / peso\ del\ hígado [g]) / (número\ de\ células [1 \cdot 10^6] / volumen\ de\ incubación [ml])$
 CL_{sangre} se calcula sin tomar en cuenta la fracción libre ("modelo bien agitado no restringido") por la siguiente ecuación:
 ➤ $CL_{sangre\ bien\ agitado} [l/(h \cdot kg)] = (Q_H [l/(h \cdot kg)] \cdot CL'_{intrinsic} [l/(h \cdot kg)]) / (Q_H [l/(h \cdot kg)] + CL'_{intrinsic} [l/(h \cdot kg)])$

Los factores de extrapolación específicos de la especie usados para el cálculo se resumen en la siguiente tabla 5:

25 **Tabla 5**

macho / hembra	Ratón m	Ratón h	Rata m/h	Perro m/h	Macaco h	Hombre m/h
Número de células / g hígado [millones de células]	110	110	110	110	110	110
Hígado [g] / kg de peso corporal	50	43	32	39	30	21
Flujo sanguíneo en hígado [l/(h·kg)]	5,4	5,4	4,2	2,1	2,5	1,3

Los valores F_{máx} que establecen la máxima biodisponibilidad posible - basada en la extracción hepática - se calculan de la siguiente forma:

$$F_{máx\ bien\ agitado} [\%] = (1 - (CL_{sangre\ bien\ agitado} [l/(h \cdot kg)] / Q_H [l/(h \cdot kg)])) \cdot 100$$

30 **c.5) Ensayo de inhibición de CYP**

Las propiedades inhibitoras de un compuesto activo sobre los citocromas P450 (CYP) del cuerpo humano pueden implicar extensos efectos clínicos (interacciones del fármaco) porque estas enzimas degradan (metabolizan) la mayoría de los medicamentos recetados. En particular en esto están involucradas las isoenzimas CYP de las familias 1A y 2C, CYP2D6 y, con una proporción de casi el 50 % la CYP3A4. A fin de excluir o minimizar estas posibles interacciones del fármaco (interacciones fármaco-fármaco, DDI), se investiga la capacidad de las sustancias para poder inhibir la CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4 en humanos mediante el uso de microsomas hepáticos humanos (grupo de varios individuos). Esto tiene lugar mediante la medición de metabolitos específicos de la isoforma CYP formados a partir de sustratos estándares tales como, por ejemplo, fenacetina, amodiquina, diclofenaco, dextrometorfano, midazolam y testosterona. Los efectos inhibidores se investigan en seis concentraciones diferentes de los compuestos de ensayo (1,5, 3,1, 6,3, 12,5, 25 y 50 µM como concentración máxima o 0,6, 1,3, 2,5, 5, 10 y 20 µM como concentración máxima), en comparación con la extensión de la formación del metabolito específico de la isoforma CYP de los sustratos estándares en ausencia de los compuestos de ensayo, y se calculan los correspondientes valores de Cl₅₀. Los inhibidores estándares específicos de la isoforma CYP tales como, por ejemplo, furafilina, montelukast, sulfafenazol, fluoxetina y ketoconazol sirven como control de los resultados obtenidos. A fin de obtener las indicaciones de los posibles inhibidores basados en el mecanismo

(MBI) sobre CYP3A4, los microsomas hepáticos humanos se incuban en presencia del inhibidor que va a investigarse durante 30 minutos antes de la adición de midazolam o testosterona como sustratos estándares de CYP3A4. Una reducción del valor CI_{50} obtenido por la comparación con la mezcla sin preincubación sirve como indicador de una inhibición basada en el mecanismo. Mibefradilo sirve como control positivo.

- 5 **Realización:** Las incubaciones de los sustratos estándares con microsomas hepáticos humanos (14-100 µg/ml) en presencia del compuesto de ensayo (como inhibidor potencial) se llevan a cabo a 37 °C en placas de 96 pocillos sobre una estación de trabajo (Tecan, Genesis; Hamilton, MICROLAB STARLET). Los tiempos de incubación son de 10-15 minutos. Los compuestos de ensayo se disuelven preferentemente en acetonitrilo (1,0, 2,0, o 2,5, 5,0 mM de solución madre). Las placas de 96 pocillos se preparan mediante la adición secuencial de una solución madre de NADP⁺, EDTA, glucosa-6-fosfato y glucosa-6-fosfato dehidrogenasa en tampón de fosfato (pH 7,4), el compuesto de ensayo y una solución de sustrato estándar y microsomas hepáticos humanos en tampón fosfato (pH 7,4). El volumen total es de 200 µl. Además en la placa de 96 pocillos se localizan las correspondientes incubaciones control con y sin inhibidor estándar. Después del tiempo de incubación respectivo, las incubaciones se detienen por la adición de 100 µl de acetonitrilo que comprende un patrón interno adecuado. Las proteínas precipitadas se eliminan por centrifugación (3000 rpm, 10 minutos, 10 °C). Los sobrenadantes resultantes de las respectivas placas se combinan en una placa y se analizan por CL-EM/EM. A partir de los datos de medición obtenidos se generan los valores de CI_{50} y se usan para evaluar el potencial inhibidor del compuesto de ensayo.

c.6) Ensayo *in vitro* celular para determinar la inducción de las enzimas citocrómicas que degradan el fármaco (CYP) en hepatocitos humanos primarios.

- 20 La inducción enzimática es una propiedad no deseada de un fármaco que cuestiona el uso seguro y amplio del principio activo. Una consecuencia de la inducción enzimática es una degradación acelerada (metabolización) de los fármacos en el hígado. La ingesta combinada de un inductor enzimático y otros medicamentos tales como, por ejemplo, inmunosupresores, coagulantes u otros anticonceptivos pueden conducir a la ineffectividad completa de los fármacos.
- 25 El objetivo de la investigación es proporcionar sustancias que no tengan esta interacción del fármaco no deseada. Los inductores enzimáticos se identifican con la ayuda de hepatocitos primarios humanos en cultivo a largo plazo. Para cultivar las células, los hepatocitos se colocan en placa sobre una capa de colágeno I (densidad 100000 células/cm²), y las células desarrolladas se cubren con una segunda capa de colágeno (procedimiento sándwich). (Kern A, Bader A, Pichlmayr R, and Sewing KF, Biochem Pharmacol., 54, 761-772 (1997)). Para obtener el efecto de las sustancias de ensayo sobre la regulación de las enzimas hepáticas, los hepatocitos se incuban con los principios activos durante varios días en cultivo a largo plazo.

- 30 **Desarrollo del ensayo:** Después de una fase de regeneración de dos días, las células se tratan en medio E de Williams, 10 % de FCS, prednisolona, insulina, glucagón y L-glutamina, penicilina y estreptomina con las sustancias de ensayo. A este fin, se preparan soluciones madre de los principios activos con una concentración de 1 mg/ml en acetonitrilo o metanol y se pipetea en 8 etapas de dilución (1:3) en medio de cultivo celular a los cultivos celulares y se incuban en una incubadora celular (96 % de humedad atmosférica, 5 % v/v de dióxido de carbono, 37 °C) durante aprox. 5 días. El medio de cultivo celular se cambia diariamente. Después de este tiempo de incubación, los cultivos celulares se incuban con sustratos específicos del citocromo P450(CYP) para determinar la actividad de las enzimas hepáticas CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6 y CYP2C19. Las muestras detenidas o bien se analizan directamente o se almacenan a -20 °C hasta el análisis.

A este fin, los medios de los cultivos celulares se cromatografían usando columnas de fase inversa C18 adecuadas y mezclas variables de acetonitrilo y 10 mM de formiato de amonio (HPLC-EM/EM).

- 45 Los datos de espectrometría de masas sirven para cuantificar la producción de sustrato y, a partir de ahí, para calcular las actividades de la enzima hepática. Los principios activos que tienen propiedades desfavorables con respecto a la regulación de la enzima hepática no se investigan más.

d) Purificación, cristalización y determinación de la estructura de monocristal de α -trombina humana (=FIIa) en un complejo con el ejemplo 15

d.1) Cristalización de α -trombina humana

- 50 La proteína α -trombina se adquirió de la empresa Haemochrom (Uniprot P00734, aminoácidos 328 a 622). Un vial con 5000 U (~1,7 mg) de las proteínas se ajusta hasta una concentración de aprox. 10 mg/ml usando 20 mM de tampón fosfato de pH 7,5, 350 mM de tampón de cristalización de cloruro de sodio y 2 mM de benzamida. La concentración de la α -trombina se verifica mediante el uso de un espectrofotómetro NanoDrop® ND-1000. Un fragmento de hirudina (adquirido de la empresa Bachem) se agrega a la solución de α -trombina en una relación molar de 1:4. La mezcla se incuba a 4 °C durante al menos 2 horas. Los monocristales medibles se pueden obtener a 10 °C usando el procedimiento de gota pendiente. A este fin, se pipetea conjuntamente volúmenes idénticos de la solución proteínica y la solución de depósito (0,02 M de tampón fosfato de pH 7,5, 27 % de PEG 8000, 100 mM de solución de cloruro de sodio) y se agregan gérmenes de cristal de α -trombina. En la mayoría de los casos, los cristales de α -trombina se forman durante toda la noche.

d.2) Formación del complejo de α -trombina humana con el ejemplo 15 en el cristal

Una solución de 50 mM de DMSO del ejemplo 15 se diluyó con el tampón de depósito hasta una concentración final de 5 mM. Se transfirieron cristales de α -trombina dentro de 2 μ l de esta solución y se dejaron en esta solución durante toda la noche (= empapamiento).

5 d.3) Recolección y procesamiento de datos

El cristal empapado se colocó muy brevemente en una solución con 0,02 M de tampón fosfato a pH 7,5, 27 % de PEG 8000, 100 mM de solución de cloruro de sodio y 15 % de glicerol y posteriormente se congeló por choque en nitrógeno líquido. El cristal se midió en un Sistema Bruker Proteum a 100K y una longitud de onda de 1,5418Å. Como aparato detector sirvió un contador CCD. Los datos se integraron mediante el uso del programa SAINT y se modificó la escala mediante el uso del programa SADABS (ambos contenidos en el paquete del programa Bruker Proteum). El cristal se dispersó hasta una resolución de 1,6Å y cristalizó en el grupo espacial monoclinico C2 con aristas de celda a = 69,166Å, b = 70,343Å y c = 71,372Å con una molécula en la unidad asimétrica.

d.4) Determinación y refinamiento de la estructura

La estructura de la α -trombina pudo resolverse mediante el uso del procedimiento de reemplazo molecular (*molecular replacement*) con otra estructura interna como modelo de búsqueda y el programa PHASER (paquete del programa CCP4). El ejemplo 15 se generó como modelo 3D con la ayuda del programa Discovery Studio, y se generó un archivo de parámetros usando el programa PRODRG. El ejemplo 15 se colocó de forma manual en la densidad de electrones y se minimizó en la densidad de electrones en el programa COOT. Otro refinamiento se llevó a cabo de forma iterativa usando los programas REFMAC5.5 y COOT (ambos paquetes del programa CCP4) para dar un valor R1 final del 20,52 % y un valor Rfree del 24,73 %. Los datos y la estadística de refinamiento se resumen en la tabla 6.

Tabla 6: Recolección de datos y estadística de refinamiento para la α -trombina humana en un complejo con el ejemplo 15.

Longitud de onda	1,5418 Å
Resolución (capa externa)	71,27-1,59 (1,68-1,59) Å
Reflexiones (observadas/promediadas)	130734 / 40347
Complejidad ^a	89,2 % (90,2 %)
I/s ^a	12,95 (2,85)
Rmerge ^{a,b}	0,064 (0,27)
Grupo espacial	C2
Parámetros de celda	
a	69,166Å
b	70,343Å
c	71,372Å
β	100,28°
Rcryst ^c	0,2052
Rfree ^d	0,2473
Factor de temperatura Wilson	14,3 Å ²
Longitudes de unión RMSD ^e	0,023 Å
Ángulo de unión RMSD	2,212°

^a Los valores entre paréntesis son para la capa de resolución más externa

^b $R_{\text{merge}} = \sum hkl |I_{hkl} - \langle I_{hkl} \rangle| / \sum hkl \langle I_{hkl} \rangle$; I_{hkl} es la intensidad del reflejo hkl y $\langle I_{hkl} \rangle$ es el valor medio de las intensidades medidas múltiples veces

^c $R_{\text{cryst}} = \sum |F_{\text{obs}} - F_{\text{calc}}| / \sum F_{\text{obs}}$; F_{obs} y F_{calc} son los factores estructurales observados y calculados.

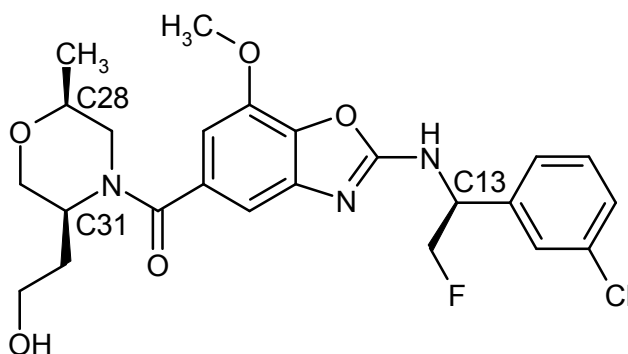
^d 5 % de conjunto de ensayo

^e RMSD, desviación de la raíz cuadrada media del conjunto de parámetros de la geometría de unión ideal.

25 d.5) Determinación de la estructura absoluta del ejemplo 15 en α -trombina humana

El complejo de α -trombina con el ejemplo 15 cristaliza con una molécula en la unidad asimétrica. La estereoquímica del ejemplo 15 se determina inequívocamente por el conocimiento de la estereoquímica de la proteína α -trombina. En el ejemplo 15, todos los estereocentros (C13, C28 y C31) tienen inequívocamente la configuración S.

30 Estructura del Ejemplo 15: (2-[[1(S)-1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il)[(2S,5S)-5-(2-hidroxietil)-2-metilmorfolin-4-il]metanona con la siguiente fórmula



C) Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas

5 Las sustancias de acuerdo con la invención se pueden convertir en preparaciones farmacéuticas de la siguiente forma:

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto del ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz, 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

10 Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

15 La mezcla del compuesto del ejemplo 1, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) del PVP en agua. Después del secado, el granulado se mezcla con el estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se comprime con una prensa de preparación de comprimidos convencional (véase anteriormente el formato del comprimido).

Suspensión oral:

Composición:

1000 mg del compuesto del ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel (goma xantana) (empresa FMC, EE.UU.) y 99 g de agua.

20 Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol, se añade el compuesto del ejemplo 1 a la suspensión. El agua se adiciona mientras se agita. La mezcla se agita durante aprox. 6 horas hasta que se completa el hinchamiento del Rhodigel.

Solución administrable por vía intravenosa:

Composición:

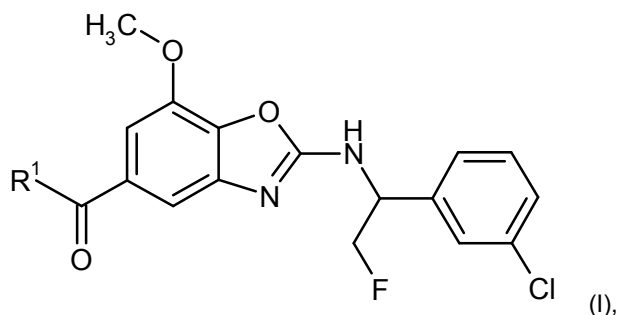
1 mg del compuesto del ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para inyectables.

Preparación:

30 El compuesto del ejemplo 1 se disuelve junto con polietilenglicol 400 mediante agitación en el agua. La solución se esteriliza por filtración (diámetro del poro 0,22 µm) y se distribuye en condiciones asépticas en botellas de infusión esterilizadas por calor. Estas últimas se cierran con tapones de infusión y tapas corona.

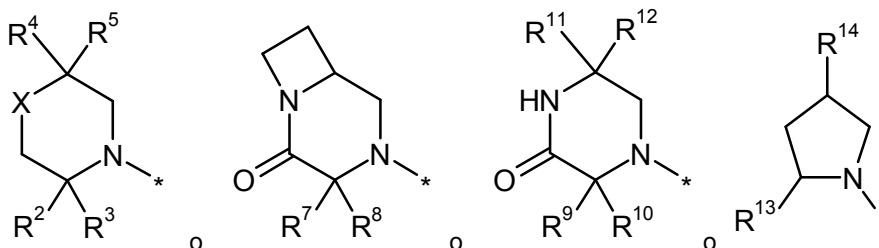
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula



en la cual

5 R¹ representa un grupo de las fórmulas



en la que * es el punto de unión al grupo carbonilo,
X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o CH-R⁶,
en donde

10 R⁶ representa hidroxilo,

R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo,

en donde alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, metoxi, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, metilsulfonilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

o

15 en donde alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes flúor,

R³ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

o R² y R³ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo, un anillo de ciclobutilo o un anillo de ciclopentilo,

en donde el anillo de ciclobutilo y el anillo de ciclopentilo pueden estar sustituidos con un sustituyente hidroxilo,

20 R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

en donde alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R⁵ representa alquilo C₁-C₄,

o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo, un anillo de ciclobutilo o un anillo de ciclopentilo,

25 en donde el anillo de ciclobutilo y el anillo de ciclopentilo pueden estar sustituidos con un sustituyente hidroxilo,

R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

en donde alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo o ciano,

o

en donde alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

30 R⁸ representa hidrógeno,

R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

en donde alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo o ciano,

o

en donde alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

35 R¹⁰ representa hidrógeno,

R¹¹ representa alquilo C₁-C₄,

en donde alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo, un anillo de ciclobutilo o un anillo de ciclopentilo,

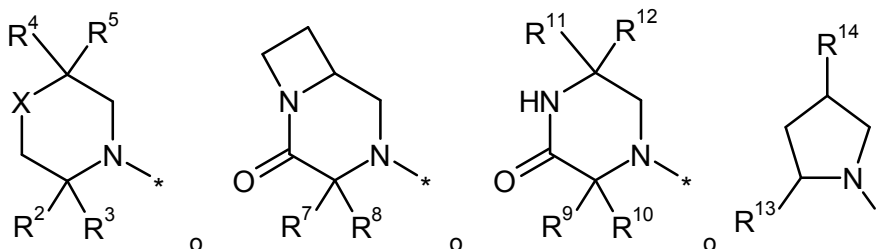
40 en donde el anillo de ciclobutilo y el anillo de ciclopentilo pueden estar sustituidos con un sustituyente hidroxilo,

R¹³ representa hidroximetilo o hidroxietilo,

R¹⁴ representa metoxi o etoxi,

o una de las sales del mismo, los solvatos del mismo o los solvatos de las sales del mismo.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R1 representa un grupo de las fórmulas



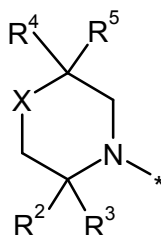
en las que * es el punto de unión al grupo carbonilo,

- 5 X representa un átomo de oxígeno o CH-R⁶,
 en donde
 R⁶ representa hidroxilo,
 R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆,
 en donde alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo o hidroxicarbonilo,
 10 y
 en donde cicloalquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,
 R³ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
 o R² y R³ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclobutilo,
 en donde el anillo de ciclobutilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,
 15 R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
 en donde alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,
 R⁵ representa alquilo C₁-C₄,
 R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
 R⁸ representa hidrógeno,
 20 R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
 en donde alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,
 R¹⁰ representa hidrógeno,
 R¹¹ y R¹² junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclobutilo,
 R¹³ representa hidroximetilo o hidroxietilo,
 25 R¹⁴ representa metoxi o etoxi,

o una de las sales del mismo, los solvatos del mismo o los solvatos de las sales del mismo.

3. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque**

R1 representa un grupo de la fórmula



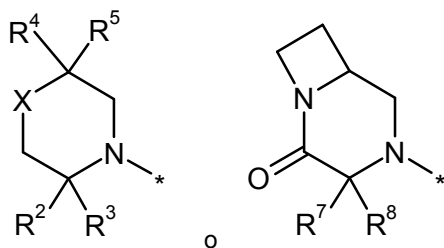
- 30 en la que * es el punto de unión al grupo carbonilo,
 X representa un átomo de oxígeno,
 R² representa metilo, etilo o ciclobutilo,
 en donde metilo y etilo están sustituidos con un sustituyente hidroxilo,
 y
 35 en donde ciclobutilo está sustituido con un sustituyente hidroxilo,
 R³ representa hidrógeno,
 R⁴ representa hidrógeno o metilo,
 y R⁵ representa metilo,
 o R² representa metilo,
 40 R³ representa hidrógeno o metilo,
 R⁴ representa metilo, etilo o propilo, en donde metilo, etilo y propilo están sustituidos con un sustituyente hidroxilo,
 y R⁵ representa metilo,
 o R² y R³ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclobutilo,

en donde el anillo de ciclobutilo está sustituido con un sustituyente hidroxilo,
 R^4 representa hidrógeno o metilo,
 y
 R^5 representa metilo,

5 o una de las sales del mismo, los solvatos del mismo o los solvatos de las sales del mismo.

4. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque**

R^1 representa un grupo de las fórmulas

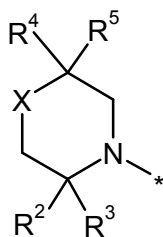


10 en las que * es el punto de unión al grupo carbonilo,
 X representa un átomo de oxígeno,
 R^2 representa metilo o etilo,
 en donde metilo y etilo están sustituidos con un sustituyente hidroxilo,
 R^3 representa hidrógeno,
 o R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclobutilo,
 15 en donde el anillo de ciclobutilo está sustituido con un sustituyente hidroxilo,
 R^4 representa hidrógeno o metilo,
 R^5 representa metilo,
 R^7 representa hidrógeno o metilo,
 R^8 representa hidrógeno,

20 o una de las sales del mismo, los solvatos del mismo o los solvatos de las sales del mismo.

5. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque**

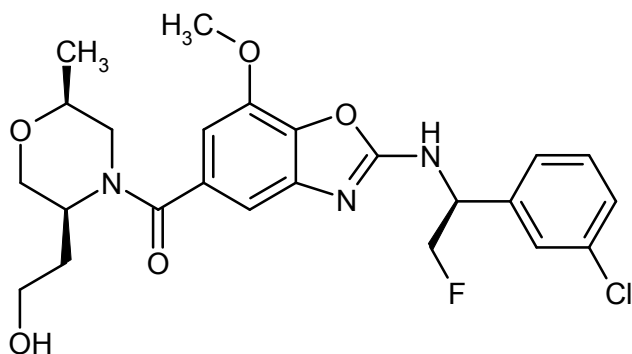
R^1 representa un grupo de la fórmula



25 en la que * es el punto de unión al grupo carbonilo,
 X representa un átomo de oxígeno,
 R^2 representa metilo o etilo, en donde metilo y etilo están sustituidos con un sustituyente hidroxilo,
 R^3 representa hidrógeno,
 o R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclobutilo,
 30 en donde el anillo de ciclobutilo está sustituido con un sustituyente hidroxilo,
 R^4 representa hidrógeno o metilo,
 R^5 representa metilo,

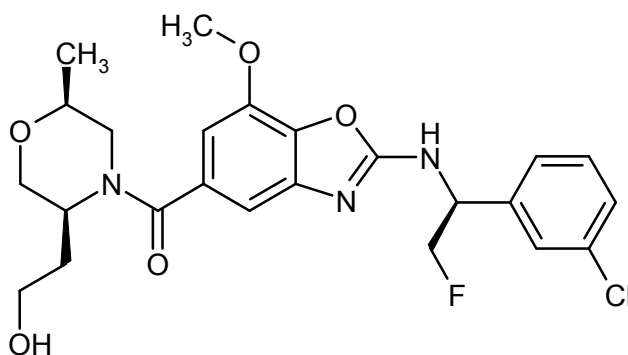
o una de las sales del mismo, los solvatos del mismo o los solvatos de las sales del mismo.

6. (2-[[[(1S)-1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il][(2S,5S)-5-(2-hidroxietil)-2-metil-morfolin-4-il]metanona de acuerdo con la reivindicación 1 con la siguiente fórmula



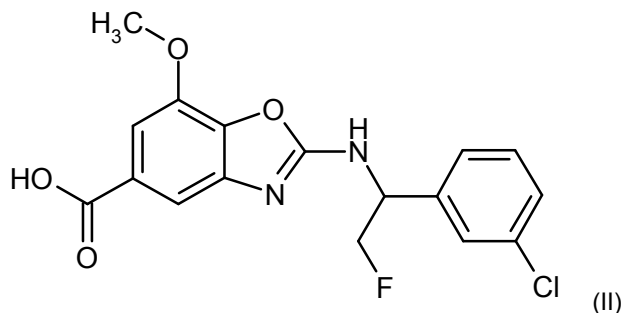
o una de las sales de la misma, los solvatos de la misma o los solvatos de las sales de la misma.

7. (2-[[[(1S)-1-(3-Clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il]][(2S,5S)-5-(2-hidroxietil)-2-metil-morfolin-4-il]metanona de acuerdo con la reivindicación 1 con la siguiente fórmula



5

8. Procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de las sales del mismo, solvatos del mismo o solvatos de las sales del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** un compuesto de la fórmula



(II)

10 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula



en la cual

R^1 tiene el significado que se dio en la reivindicación 1

15 con reactivos de deshidratación.

9. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

10. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, usando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención.

20 11. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en un procedimiento para el

tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas, usando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención.

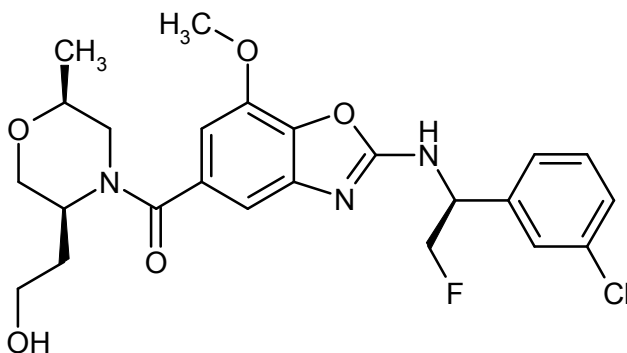
5 12. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de síndrome coronario agudo (SCA), tromboembolias venosas, trombosis venosas, en particular en venas profundas de la pierna y venas renales, embolias pulmonares, accidente cerebrovascular y/o profilaxis de trombosis en el contexto de intervenciones quirúrgicas, en particular en el contexto de intervenciones quirúrgicas en pacientes que padecen cáncer, usando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención.

10 13. Medicamento que contiene un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con un excipiente inerte, no tóxico y farmacéuticamente adecuado.

14. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 13 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.

15. Combinación que contiene

(A) (2-[[[(1S)-1-(3-clorofenil)-2-fluoroetil]amino]-7-metoxi-1,3-benzoxazol-5-il][(2S,5S)-5-(2-hidroxi-etil)-2-metilmorfolin-4-il]metanona con la siguiente fórmula



o una de las sales de la misma, los solvatos de la misma o los solvatos de las sales de la misma.

y
20 (B) 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]-metil)-2-tiofeno-carboxamida (rivaroxaban) con la fórmula estructural

