

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 087**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2014 PCT/CA2014/050062**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14117274**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2014 E 14745722 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2951177**

54 Título: **Compuestos de imidazopiridina y usos de los mismos**

30 Prioridad:

31.01.2013 US 201361759123 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.06.2018

73 Titular/es:

**NEOMED INSTITUTE (100.0%)
7171 Rue Frederick-Banting,
Montréal QC H4S 1Z9, CA**

72 Inventor/es:

**BUON, CHRISTOPHE;
CANTIN, LOUIS-DAVID;
HU, YUN-JIN;
LUO, XUEHONG y
TOMASZEWSKI, MIROSLAW JERZY**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones:

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

ES 2 674 087 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de imidazopiridina y usos de los mismos

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere en general a compuestos de imidazopiridina sustituidos, particularmente compuestos de 4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida sustituidos y a sales de los mismos. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas y kits que comprenden tal compuesto, a usos de tal compuesto (incluyendo, por ejemplo, métodos de tratamiento y preparaciones de medicamento), a procedimientos para obtener tal compuesto y a productos intermedios usados en tales procedimientos.

Antecedentes

15 Los receptores purinérgicos P2X son una familia de canales iónicos que se activan por la adenosina trifosfato (ATP) extracelular. Los receptores purinérgicos se han implicado en una variedad de funciones biológicas, especialmente las relacionadas con sensibilidad al dolor. La subunidad del receptor P2X3 es un miembro de esta familia. Se clonó originalmente de ganglios de la raíz posterior de la rata. Chen *et al.*, Nature, vol. 377, págs. 428-431 (1995). Ahora se conocen el nucleótido y las secuencias de aminoácidos de P2X3 tanto de rata como de humano. Lewis, *et al.*, Nature, vol. 377, págs. 432-435 (1995); y Garcia-Guzman, *et al.*, Brain Res. Mol. Brain Res., vol. 47, págs. 59-66 (1997).

Según se informa, P2X3 está implicado en las rutas aferentes que controlan los reflejos de volumen de la vejiga urinaria. Por consiguiente, inhibir P2X3 puede tener un potencial terapéutico para tratar trastornos de almacenamiento de orina y micción, tales como la vejiga hiperactiva. Cockayne, *et al.*, Nature, vol. 407, págs. 1011-1015 (2000).

P2X3 también se expresa de manera selectiva en neuronas sensitivas de diámetro pequeño, nociceptivas (es decir, neuronas que se estimulan por dolor o lesión), lo que es consecuente con un papel en la sensibilidad al dolor. Y se ha notificado que bloquear el receptor P2X3 resulta analgésico en modelos animales de dolor neuropático e inflamatorio crónico. Jarvis, *et al.*, PNAS, 99, 17179-17184 (2002). Por tanto, se cree que un método para reducir el nivel o la actividad de P2X3 sería útil para modular la sensación de dolor en un sujeto que padece dolor.

También se ha comentado que otros trastornos diversos pueden tratarse usando compuestos que tienen actividad de P2X3. Véase, por ejemplo, el documento WO2008/136756.

P2X3 también es capaz de formar heterodímeros P2X2/3 con P2X2, que es otro miembro de la familia de canales iónicos purinérgicos regulados por ligando P2X. P2X2/3 se expresa ampliamente en los terminales (centrales y periféricos) de neuronas sensitivas. Chen, *et al.*, Nature, vol. 377, págs. 428-431 (1995). Los resultados de estudios recientes también sugieren que P2X2/3 se expresa predominantemente (con respecto a P2X3) en neuronas sensitivas de la vejiga, y que es probable que desempeñe un papel en detectar el llenado de la vejiga urinaria y la nocicepción. Zhong, *et al.*, Neuroscience, vol. 120, págs. 667-675 (2003). El documento WO 2011/062550 describe la actividad de P2X3 del 2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoil)fenil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-il)metil)morfolin-4-carboxilato de metilo.

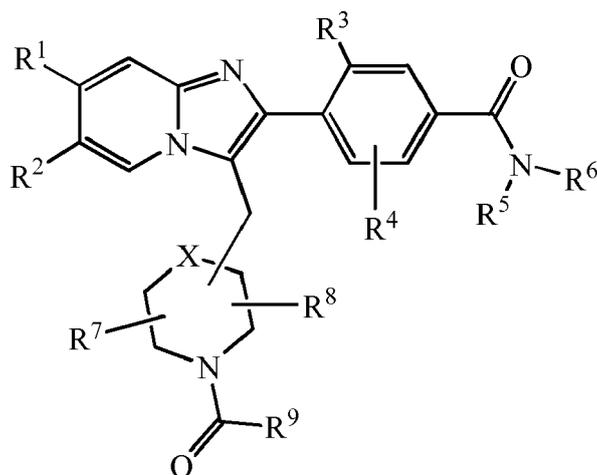
En vista de lo anterior, existe la necesidad de nuevos ligandos de receptores P2X3 y/o P2X2/3, particularmente antagonistas, que puedan ser útiles y seguros para tratar diversos trastornos relacionados con P2X3 y/o P2X2/3.

Sumario de la invención

Esta invención comprende, entre otros, compuestos de imidazopiridina; métodos de tratamiento que usan los compuestos de imidazopiridina (por ejemplo, el uso de la imidazopiridina para tratar diversos trastornos y como herramientas farmacológicas); uso de los compuestos de imidazopiridina para obtener medicamentos; composiciones que comprenden los compuestos de imidazopiridina (por ejemplo, composiciones farmacéuticas); métodos para fabricar los compuestos de imidazopiridina; y productos intermedios usados en tales métodos de fabricación.

En resumen, esta invención se refiere, en parte, a un compuesto de fórmula I o una sal del mismo. La fórmula I corresponde a:

60



En este caso:

- 5 R^1 se selecciona del grupo que consiste en ciano, halógeno, metilo y etilo.
- R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, metilo y etilo.
- 10 R^3 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, metilo y etilo.
- R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, metilo, etilo y metoxilo.
- R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 e hidroalquilo C_1-C_6 . Alternativamente, R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros. El heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alquilo C_1-C_4 .
- 15 R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_4 .
- 20 R^9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 .
- X se selecciona de un enlace, CH_2 y O.
- 25 Esta invención también se refiere, en parte, a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En general, la composición también comprende al menos un componente inerte farmacéuticamente aceptable. Tales componentes inertes se identifican en ocasiones colectivamente en esta patente como "portadores, diluyentes o excipientes". La composición puede comprender además uno o más principios activos adicionales. Por ejemplo, una composición de este tipo puede comprender uno
- 30 o más compuestos adicionales de fórmula I y/o sales de los mismos. La composición también puede comprender, por ejemplo, alternativa o adicionalmente, uno o más principios activos distintos de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo.
- 35 Esta invención también se refiere, en parte, a un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.
- Esta invención también se refiere, en parte, a un kit que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 Esta invención también se refiere, en parte, al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar una composición farmacéutica (o "medicamento"). En general, la composición también comprende al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Una composición de este tipo puede comprender además uno o más principios activos adicionales. Por ejemplo, una composición de este tipo puede comprender uno o más compuestos de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos
- 45 adicionales. La composición también puede comprender, por ejemplo, alternativa o adicionalmente uno o más principios activos distintos de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo.
- En algunas realizaciones, el medicamento es útil para tratar un estado asociado con la actividad de P2X3 (particularmente actividad excesiva) en un animal (por ejemplo, un humano).

En algunas realizaciones, el medicamento es útil para tratar un estado asociado con la actividad de P2X3/3 (particularmente actividad excesiva) en un animal (por ejemplo, un humano).

5 En algunas realizaciones, el medicamento es útil para tratar el dolor en un animal (por ejemplo, un humano).

En algunas realizaciones, el medicamento es útil para tratar un trastorno de las vías urinarias en un animal (por ejemplo, un humano).

10 Esta invención también se refiere, en parte, a compuestos para su uso en métodos para tratar un trastorno en un animal (por ejemplo, un humano) que necesita tal tratamiento. Estos métodos comprenden administrar al animal un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Tales métodos engloban la administración de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo solo. También engloban administrar también otros componentes. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo normalmente se administrarán como parte de una composición farmacéutica que también comprende uno o más portadores, diluyentes o excipientes. Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también puede administrarse con uno o más principios activos adicionales. Por ejemplo, puede administrarse uno o más compuestos de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo adicionales. Alternativa o adicionalmente, puede administrarse uno o más principios activos distintos de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el trastorno comprende un trastorno asociado con la actividad de P2X3 (particularmente actividad excesiva).

25 En algunas realizaciones, el trastorno comprende un trastorno asociado con la actividad de P2X2/3 (particularmente actividad excesiva).

En algunas realizaciones el trastorno comprende dolor.

30 En algunas realizaciones, el trastorno comprende un trastorno de las vías urinarias.

En general, cuando se administra un compuesto de fórmula I o una sal del mismo como el único principio activo para tratar un trastorno seleccionado como diana, la cantidad administrada de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es terapéuticamente eficaz para tratar el trastorno seleccionado como diana en el animal. Cuando, en cambio, se administra un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más de otros principios activos, la cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo y la(s) cantidad(es) del otro/de los otros principio(s) activo(s) son, en conjunto, terapéuticamente eficaces para tratar el trastorno seleccionado como diana en el mamífero.

40 Beneficios adicionales de la invención de los solicitantes resultarán evidentes para un experto en la técnica a partir de la lectura de esta memoria descriptiva.

Breve descripción de los dibujos

45 Figura 1: Eficacia del ejemplo 15 en el modelo de dolor inflamatorio a las 96 h con FCA en rata 30 minutos después de la dosificación v.o.: Hiperalgnesia al calor (HH). Log de C_P libre = Logaritmo de concentración molar de fármaco libre en plasma.

50 Figura 2: Eficacia del ejemplo 15 en el modelo de dolor inflamatorio a las 96 h con FCA en rata 30 minutos después de la dosificación v.o.: hiperalgnesia mecánica (MH). Log de C_P libre = Logaritmo de concentración molar de fármaco libre en plasma.

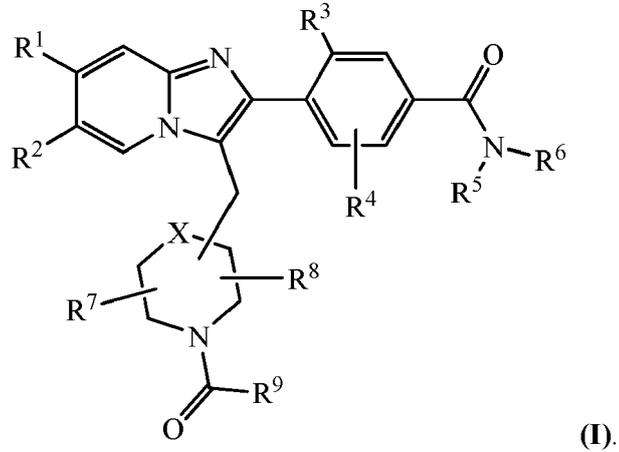
55 En las figuras, la línea curva discontinua representa el intervalo de confianza del 95 % de la curva de mejor ajuste. La línea vertical discontinua muestra la CI₅₀ *in vitro* del compuesto en P2X3 de rata evaluada en FLIPR. La línea horizontal discontinua muestra la inversión al 50 %.

Descripción de las realizaciones ilustrativas

60 Esta descripción de realizaciones ilustrativas solo pretende informar a otros expertos en la técnica de la invención de los solicitantes, de sus principios y su aplicación práctica, de modo que otros expertos en la técnica puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, según pueda adecuarse mejor a las necesidades de un uso particular. Se pretende que esta descripción y sus ejemplos específicos, aunque indican realizaciones de esta invención, sean para fines de ilustración únicamente. Esta invención, por tanto, no se limita a las realizaciones ilustrativas descritas en esta memoria descriptiva, y puede modificarse de diversas formas.

65 Tal como se indicó anteriormente, esta invención se refiere, en parte, a un compuesto de fórmula I o una sal del

mismo. La fórmula I corresponde a:



5 En este caso:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en ciano, halógeno, metilo y etilo.

En algunas realizaciones, R^1 es cloro.

10

En algunas realizaciones, R^1 es yodo.

En algunas realizaciones, R^1 es fluoro.

15

En algunas realizaciones, R^1 es bromo.

En algunas realizaciones, R^1 es metilo.

En algunas realizaciones, R^1 es etilo.

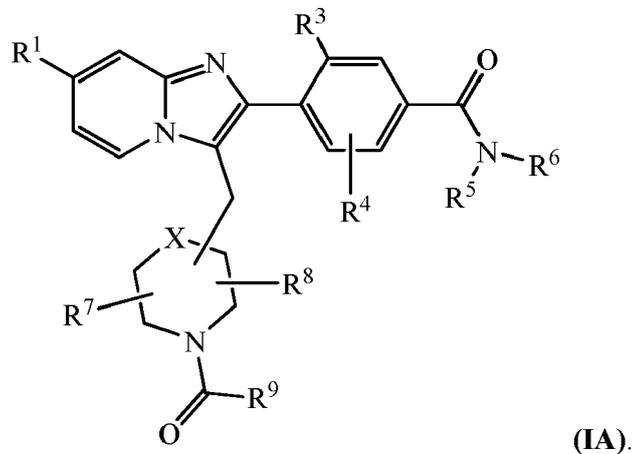
20

En algunas realizaciones, R^1 es ciano.

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, metilo y etilo.

25

En algunas realizaciones, R^2 es hidrógeno. En tales realizaciones, el compuesto corresponde en estructura a la fórmula IA:



30 En algunas realizaciones, R^1 es cloro y R^2 es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es yodo y R^2 es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es fluoro y R^2 es hidrógeno.

35

En algunas realizaciones, R¹ es metilo y R² es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R¹ es ciano y R² es hidrógeno.

5 R³ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, metilo y etilo.

En algunas realizaciones, R³ es fluoro.

En algunas realizaciones, R³ es cloro.

10 En algunas realizaciones, R³ es yodo.

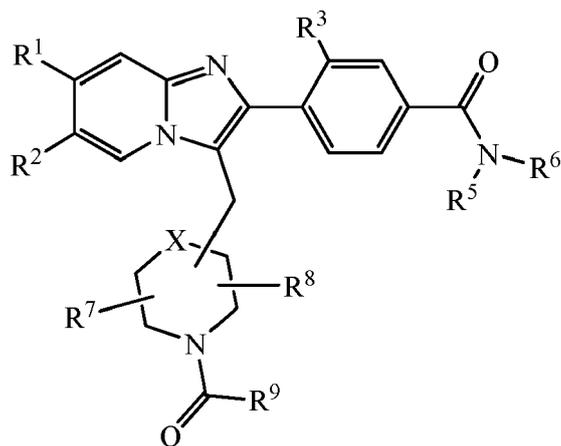
En algunas realizaciones, R³ es bromo.

15 En algunas realizaciones, R³ es metilo.

En algunas realizaciones, R³ es etilo.

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, metilo, etilo y metoxilo.

20 En algunas realizaciones, R⁴ es hidrógeno. En tales realizaciones, el compuesto corresponde en estructura a la fórmula IB:



(IB).

25 En algunas realizaciones, R⁴ es fluoro.

En algunas realizaciones, R⁴ es cloro.

30 En algunas realizaciones, R⁴ es yodo.

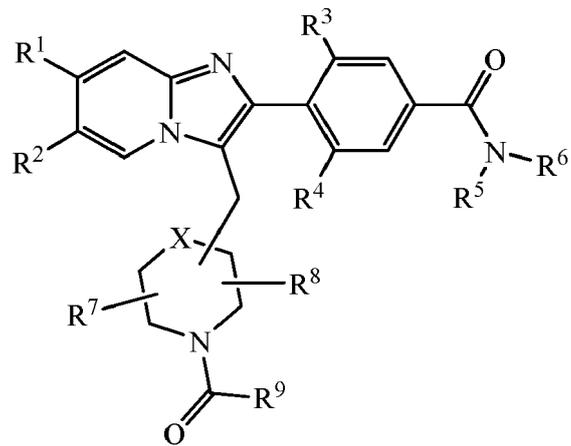
En algunas realizaciones, R⁴ es bromo.

En algunas realizaciones, R⁴ es metilo.

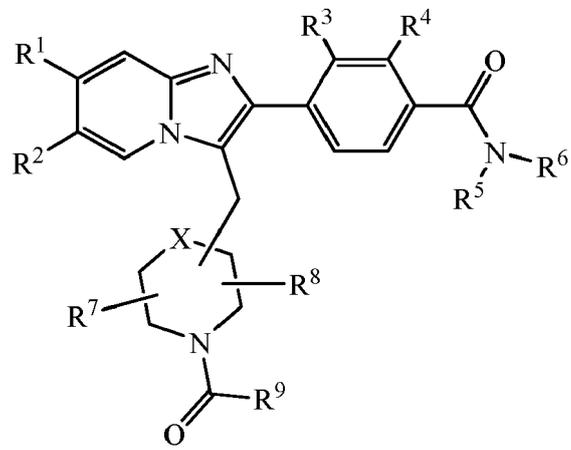
35 En algunas realizaciones, R⁴ es etilo.

En algunas realizaciones, R⁴ es metoxilo.

40 En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, metilo y etilo. En algunas de tales realizaciones, el compuesto corresponde en estructura a la fórmula IC:

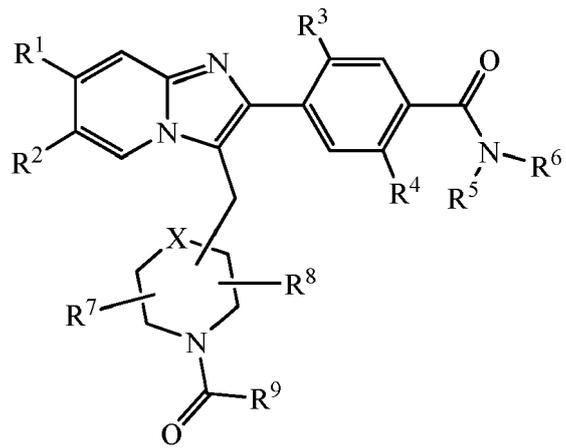


En otras de tales realizaciones, el compuesto corresponde en estructura a la fórmula ID:



5

Y, todavía en otras realizaciones, el compuesto corresponde en estructura a la fórmula IE:



10

En algunas realizaciones, R³ es fluoro y R⁴ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R³ es cloro y R⁴ es hidrógeno.

15

En algunas realizaciones, R³ es metilo y R⁴ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R³ es fluoro y R⁴ es fluoro.

En algunas realizaciones, R³ es metilo y R⁴ es fluoro.

En algunas realizaciones, R³ es cloro y R⁴ es cloro.

En algunas realizaciones, R³ es metilo y R⁴ es cloro.

5

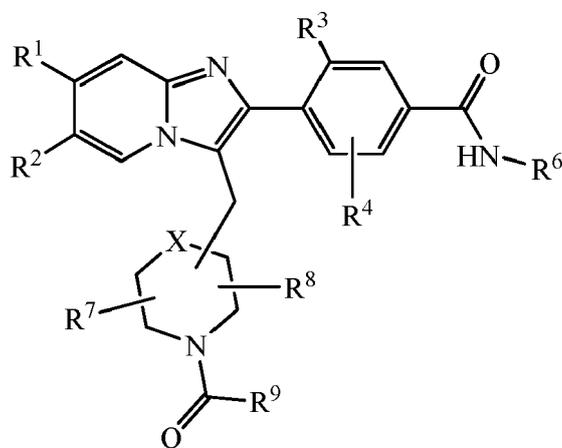
En algunas realizaciones, R³ es fluoro y R⁴ es metilo.

En algunas realizaciones, R³ es cloro y R⁴ es metilo.

10 En algunas realizaciones, R³ es metilo y R⁴ es metilo.

En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆.

15 En algunas realizaciones, R⁵ es hidrógeno de manera que el compuesto corresponde en estructura a la fórmula IF:



En algunas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆.

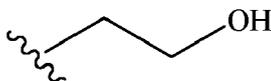
20

En algunas realizaciones, R⁵ es metilo.

En algunas realizaciones, R⁵ es etilo.

25 En algunas realizaciones, R⁵ es hidroxialquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones, R⁵ es 2-hidroxietilo. Tal sustituyente corresponde en estructura a:



30

En algunas realizaciones, R⁶ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R⁶ es alquilo C₁-C₆.

35 En algunas realizaciones, R⁶ es metilo.

En algunas realizaciones, R⁶ es etilo.

En algunas realizaciones, R⁶ es hidroxialquilo C₁-C₆.

40

En algunas realizaciones, cada uno de R⁵ y R⁶ es hidrógeno.

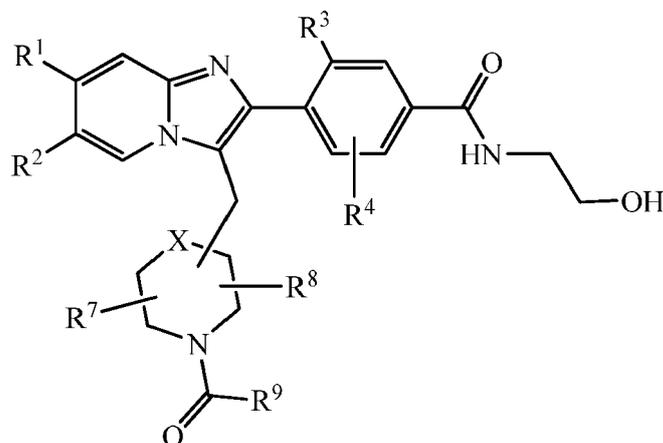
En algunas realizaciones, cada uno de R⁵ y R⁶ es metilo.

45 En algunas realizaciones, cada uno de R⁵ y R⁶ es etilo.

En algunas realizaciones, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es metilo.

En algunas realizaciones, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es etilo.

- 5 En algunas realizaciones, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es 2-hidroxietilo. En tales realizaciones, el compuesto corresponde en estructura a la fórmula IG:



(IG).

- 10 En algunas realizaciones, R⁵ es metilo y R⁶ es etilo.

En otras realizaciones, R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros. El heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alquilo C₁-C₄. Este heterocicloalquilo comprende una estructura de anillo individual, saturado, con 5 o 6 átomos de anillo que incluyen al menos 3 átomos de carbono; el nitrógeno al que tanto R⁵ como R⁶ están unidos; y, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

- 20 En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros no sustituido.

En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman pirrolidinilo no sustituido.

- 25 En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman piperidinilo no sustituido.

En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman morfolinilo no sustituido.

- 30 En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros sustituido con hidroxilo.

En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman hidroxipirrolidinilo.

- 35 R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄.

En algunas realizaciones, R⁷ es hidrógeno.

- 40 En algunas realizaciones, R⁷ es alquilo C₁-C₄.

En algunas realizaciones, R⁷ es metilo.

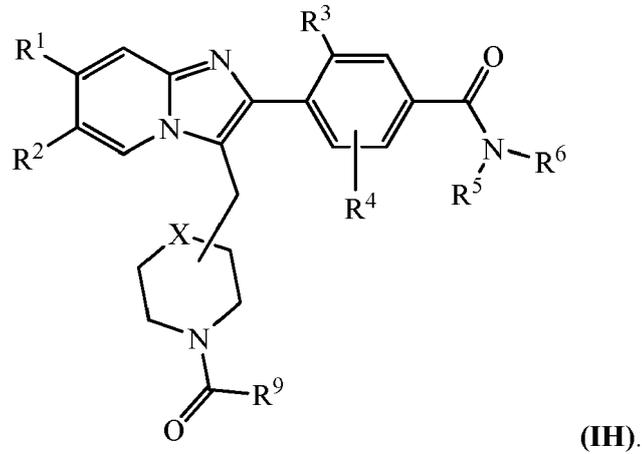
En algunas realizaciones, R⁸ es hidrógeno.

- 45 En algunas realizaciones, R⁸ es alquilo C₁-C₄.

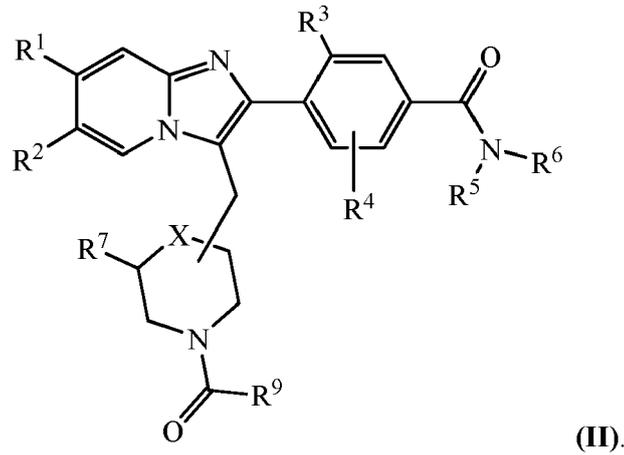
En algunas realizaciones, R⁸ es metilo.

- 50 En algunas realizaciones, cada uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno. En tales realizaciones, el compuesto corresponde en

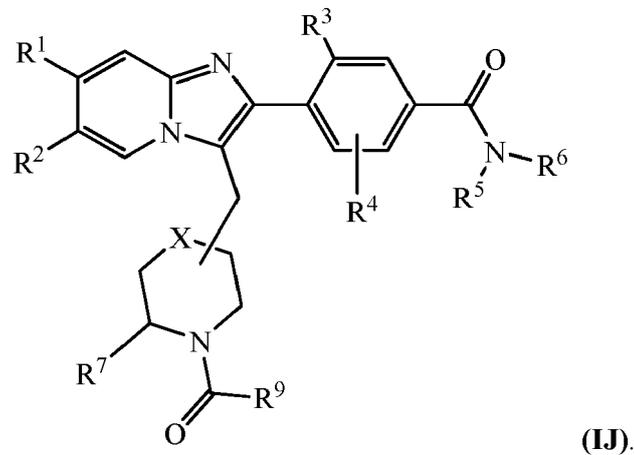
estructura a la fórmula IH:



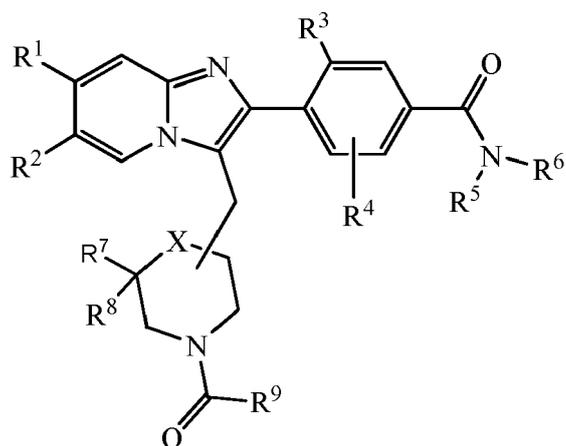
- 5 En algunas realizaciones, R^7 es alquilo C_1-C_4 y R^8 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, el compuesto corresponde en estructura a la fórmula II:



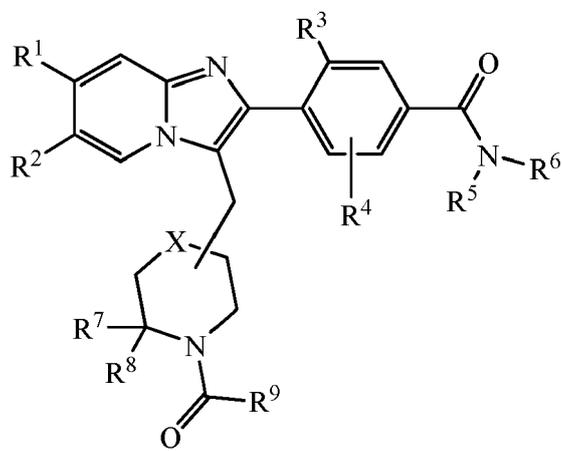
- 10 En otras de tales realizaciones, el compuesto corresponde en estructura a la fórmula IJ:



- 15 En algunas realizaciones, R^7 es metilo y R^8 es hidrógeno.
 En algunas realizaciones, cada uno de R^7 y R^8 es alquilo C_1-C_4 . En algunas de tales realizaciones, R^7 y R^8 están unidos al mismo carbono. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto corresponde en estructura a la fórmula IK:



En otras realizaciones, el compuesto corresponde en estructura a la fórmula IL:



5

En algunas realizaciones, cada uno de R^7 y R^8 es metilo.

10 R^9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 .

En algunas realizaciones, R^9 es alquilo C_1-C_6 .

15 En algunas realizaciones, R^9 es metilo.

En algunas realizaciones, R^9 es etilo.

En algunas realizaciones, R^9 es isopropilo.

20 En algunas realizaciones, R^9 es haloalquilo C_1-C_6 .

En algunas realizaciones, R^9 es monofluoroisopropilo.

25 En algunas realizaciones, R^9 es alcoxilo C_1-C_6 .

En algunas realizaciones, R^9 es metoxilo.

En algunas realizaciones, R^9 es *t*-butoxilo.

30 En algunas realizaciones, R^9 es cicloalquilo C_3-C_6 .

En algunas realizaciones, R^9 es ciclopropilo.

35 En algunas realizaciones, R^9 es ciclobutilo.

En algunas realizaciones, R⁹ es ciclobutilo.

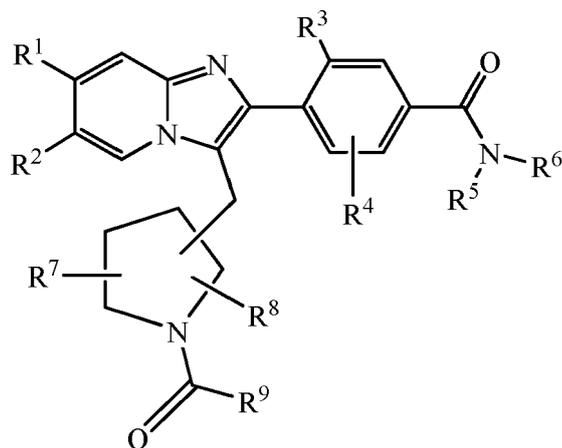
En algunas realizaciones, R⁹ es alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆.

5 En algunas realizaciones, R⁹ es metoximetilo.

En algunas realizaciones, R⁹ es alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆. En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, R⁹ es metilciclopropilo.

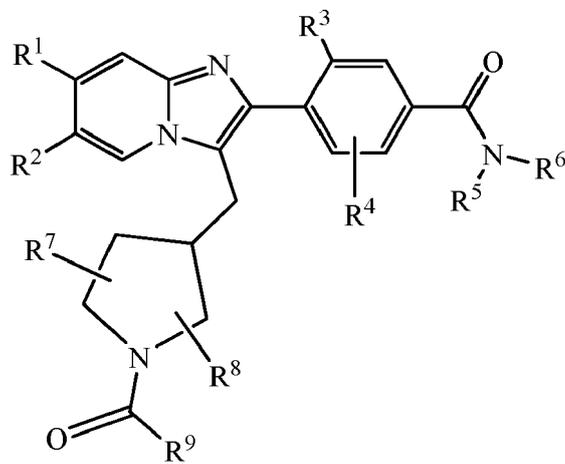
10 X se selecciona de un enlace, CH₂ y O.

En algunas realizaciones, X es un enlace. En tales realizaciones, el compuesto corresponde a la fórmula (IM):

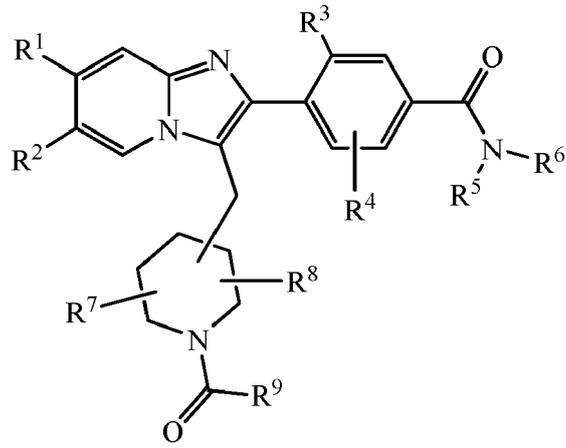


15

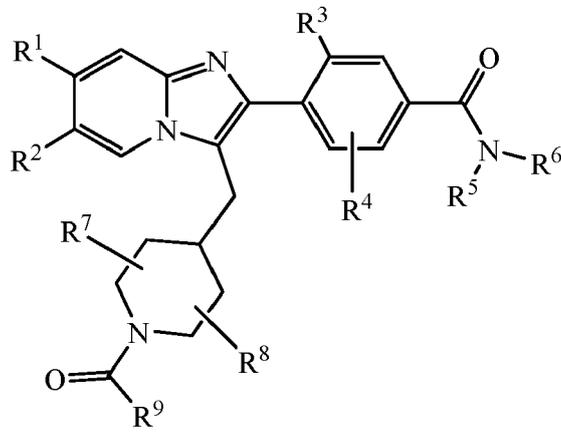
En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, el compuesto corresponde a la fórmula (IN):



20 En algunas realizaciones, X es CH₂. En tales realizaciones, el compuesto corresponde a la fórmula (IO):

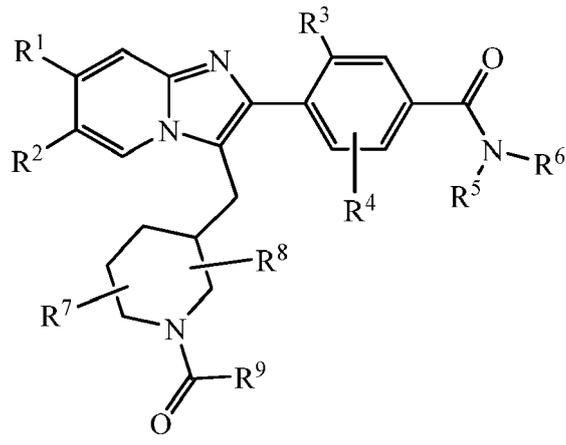


En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, el compuesto corresponde a la fórmula (IP):



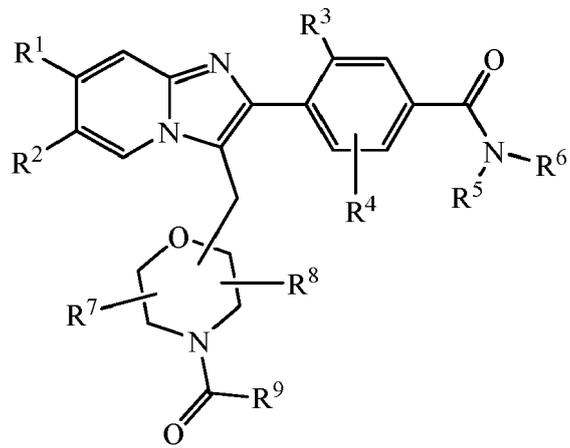
5

En otras realizaciones, el compuesto corresponde a la fórmula (IQ):

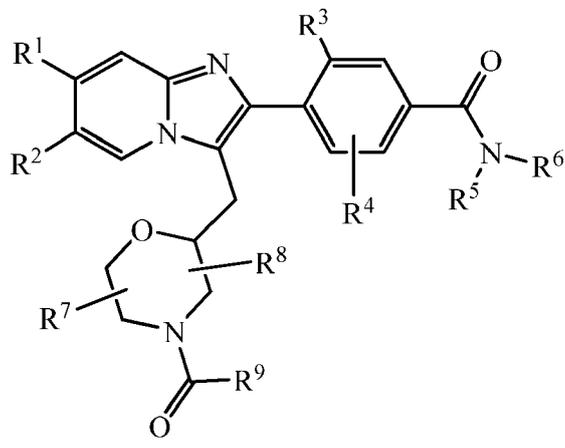


10

En algunas realizaciones, X es O. En tales realizaciones, el compuesto corresponde a la fórmula (IR):

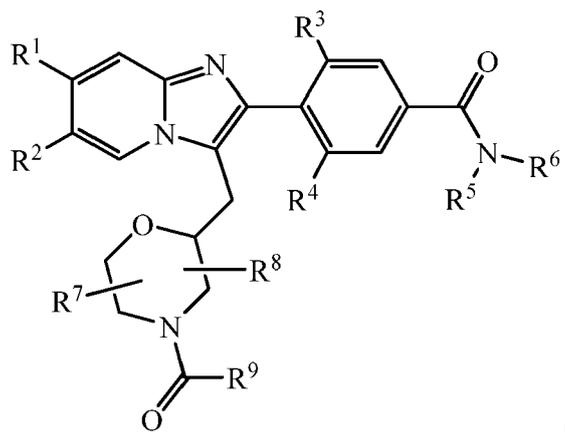


En algunas de tales realizaciones, el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (IS):



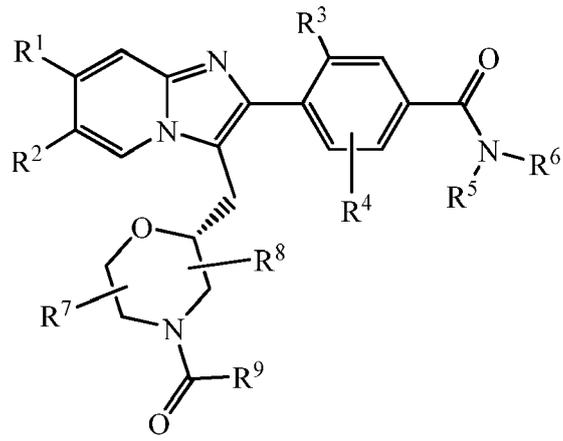
5

En algunas realizaciones de fórmula (IS), el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (IT):

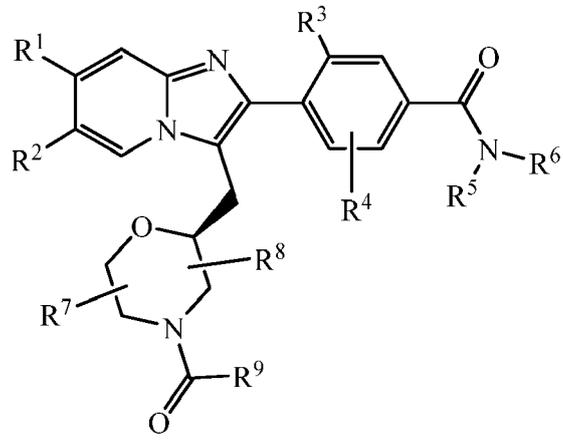


10

En otras realizaciones de fórmula (IS), el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (IU):

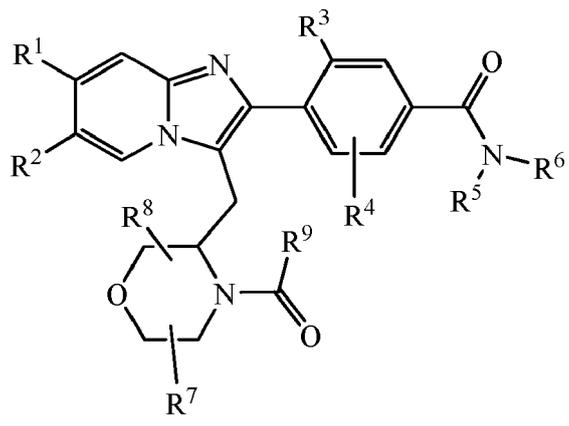


En otras realizaciones de fórmula (IS), el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (IV):



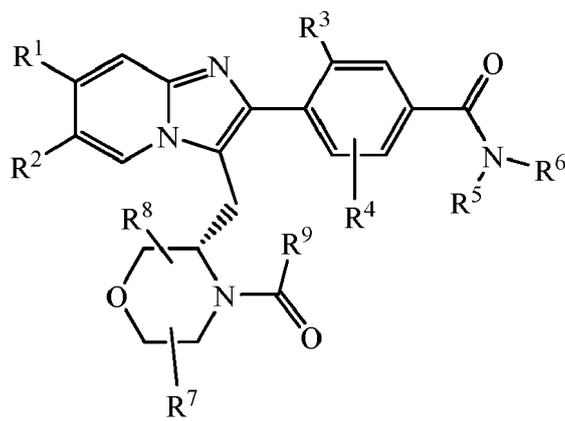
5

En otras realizaciones, el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (IW):

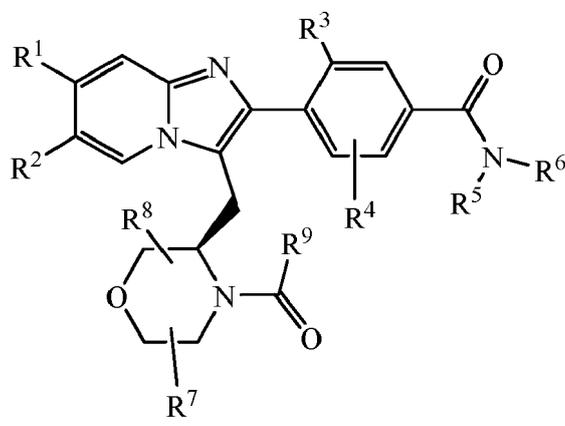


10

En algunas de tales realizaciones para la fórmula (IW), el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (IX):



En otras realizaciones para la fórmula (IW), el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (IY):



5

Muchos de los compuestos de esta invención incluyen al menos un carbono quiral, es decir, el carbono del morfolinilo que está unido a través de un grupo metileno a la imidazopiridina. En la medida en que una estructura en esta patente no indica la quiralidad, se pretende que la estructura englobe cualquier isómero quiral individual correspondiente a esa estructura, así como cualquier mezcla de los isómeros quirales (por ejemplo, el racemato). Por tanto, por ejemplo, se pretende que la fórmula I, que no indica la quiralidad, englobe cualquier isómero individual correspondiente a la estructura, así como cualquier mezcla de isómeros quirales. En algunas realizaciones, un isómero quiral individual se obtiene aislándolo de una mezcla de isómeros (por ejemplo, un racemato) usando, por ejemplo, separación cromatográfica quiral. En otras realizaciones, un isómero quiral individual se obtiene a través de síntesis directa a partir de, por ejemplo, un material de partida quiral.

10

Cuando una estructura muestra la quiralidad de un carbono, se representa la dirección de uno de los sustituyentes del carbono quiral con una cuña oscura o una cuña de trazos discontinuos. A menos que se indique otra cosa, el sustituyente de carbono que señala en el sentido opuesto es hidrógeno. Esta notación es consecuente con las normas de nomenclatura de química orgánica convencionales.

20

Las sales contempladas de los compuestos de esta invención incluyen tanto sales de adición de ácido como sales de adición de base. Una sal puede ser ventajosa debido a una o más de sus propiedades químicas o físicas, tales como estabilidad a diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua, aceite u otro disolvente. En algunos casos, una sal puede usarse para ayudar en el aislamiento o la purificación del compuesto. En algunas realizaciones (particularmente si la sal está destinada a la administración a un animal, o es un reactivo para su uso en la obtención de un compuesto o una sal destinado a la administración a un animal), la sal es farmacéuticamente aceptable.

25

En general, una sal de adición de ácido puede prepararse usando diversos ácidos orgánicos o inorgánicos. Tales sales pueden formarse normalmente, por ejemplo, mezclando el compuesto con un ácido (por ejemplo, una cantidad estequiométrica de ácido) usando diversos métodos conocidos en la técnica. Este mezclado puede producirse en agua, un disolvente orgánico (por ejemplo, éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo), o una mezcla acuosa/orgánica. Los ejemplos de ácidos inorgánicos que pueden usarse normalmente para formar sales de adición de ácido incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos. Los ejemplos específicos de sales orgánicas incluyen colato,

30

35

sorbato, laurato, acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico (y derivados del mismo, por ejemplo, dibenzoiltartrato), citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato (y derivados del mismo), embonato (pamoato), etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algínico, ácido β-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato y undecanoato. En algunas realizaciones, la sal comprende una sal de clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

Con respecto a las sales de adición de base, puede ser posible obtener una sal de metal alcalino (tal como sodio, potasio o litio) o de metal alcalinotérreo (tal como calcio) tratando un compuesto de esta invención que tiene un protón ácido de manera adecuada con un hidróxido o alcóxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, un etóxido o metóxido) o una amina orgánica básica de manera adecuada (por ejemplo, una colina o meglumina) en un medio acuoso.

Se pretende que los compuestos de fórmula I y las sales de los mismos engloben cualquier tautómero que puedan formar. Un "tautómero" es cualquier otro isómero estructural que existe en equilibrio que resulta de la migración de un átomo de hidrógeno, por ejemplo, tautomería de amida-ácido imídico.

Se contempla que una amina de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo puede formar un N-óxido. Se pretende que tal N-óxido esté englobado por los compuestos de fórmula I y las sales de los mismos. Un N-óxido puede formarse generalmente tratando una amina con un agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico). Véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4.^a Edición, Wiley Interscience. Los N-óxidos también pueden obtenerse haciendo reaccionar la amina con ácido *m*-cloroperoxisulfónico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte, tal como diclorometano. Véase L. W. Dedy, *Syn. Comm.*, 7, págs. 509-514 (1977).

Se contempla que un compuesto de fórmula I o una sal del mismo puede formar un atropisómero aislable en determinados disolventes a determinadas temperaturas. Se pretende que los compuestos de fórmula I y las sales de los mismos engloben cualquiera de tales atropisómeros. Los atropisómeros pueden aislarse generalmente usando, por ejemplo, LC quiral.

Se pretende que los compuestos de fórmula I y las sales de los mismos engloben cualquier derivado marcado isotópicamente (o "radiomarcado") de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo. Tal derivado es un derivado de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo en el que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico encontrado normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de radionúclidos que pueden incorporarse incluyen ²H (también escrito como "D" de deuterio), ³H (también escrito como "T" de tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I e ¹³¹I. El radionúclido que se usa dependerá de la aplicación específica del derivado radiomarcado. Por ejemplo, para los ensayos *in vitro* de marcaje de receptor y competencia, a menudo son útiles ³H o ¹⁴C. Para las aplicaciones de radioimagen, a menudo son útiles ¹¹C o ¹⁸F. En algunas realizaciones, el radionúclido es ³H. En algunas realizaciones, el radionúclido es ¹⁴C. En algunas realizaciones, el radionúclido es ¹⁸F.

Se pretende que los compuestos de fórmula I y las sales de los mismos cubran todas las formas en estado sólido de los compuestos de fórmula I y las sales de los mismos. También se pretende que los compuestos de fórmula I y las sales de los mismos engloben todas las formas solvatadas (por ejemplo, hidratadas) y no solvatadas de los compuestos de fórmula I y las sales de los mismos.

También se pretende que los compuestos de fórmula I y las sales de los mismos engloben parejas de acoplamiento en las que un compuesto de fórmula I o una sal del mismo se une a una pareja de acoplamiento, por ejemplo, acoplándose químicamente al compuesto o la sal o asociándose físicamente con él. Los ejemplos de parejas de acoplamiento incluyen un marcador o molécula indicadora, un sustrato de soporte, un portador o molécula de transporte, un efecto, un fármaco, un anticuerpo o un inhibidor. Las parejas de acoplamiento pueden unirse covalentemente a un compuesto de fórmula I o una sal del mismo a través de un grupo funcional apropiado en el compuesto, tal como un grupo hidroxilo, carboxilo o amino. Otros derivados incluyen formular un compuesto de fórmula I o una sal del mismo con liposomas.

Esta invención proporciona, en parte, métodos para tratar diversos trastornos en animales, particularmente mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, humanos. Los mamíferos también incluyen, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), ganado (por ejemplo, ganado bovino y cerdos); animales de laboratorio (por ejemplo, ratones y ratas); y animales salvajes, de zoológicos y de circos (por ejemplo, osos, leones, tigres, simios y monos).

- 5 Tal como se muestra a continuación en el ejemplo 48, se ha observado que los compuestos de esta invención modulan y, en particular, actúan como antagonistas contra, P2X3. Por consiguiente, se cree que los compuestos y las sales de esta invención pueden usarse para modular P2X3 y/o P2X2/3 para tratar diversos estados mediados por (o asociados de otro modo con) P2X3 y/o P2X2/3. En algunas realizaciones, los compuestos y las sales de esta invención muestran una o más de las siguientes características: potencia deseable, eficacia deseable, estabilidad deseable en almacenamiento, tolerabilidad deseable para una variedad de pacientes y seguridad deseable.
- 10 Se contempla que un compuesto o una sal de esta invención puede usarse para tratar, por ejemplo, el dolor. Tal dolor puede ser, por ejemplo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor de espalda, dolor por cáncer, dolor producido por artritis reumatoide, migraña y dolor visceral.
- 15 También se contempla que un compuesto o una sal de esta invención puede usarse para tratar un trastorno de las vías urinarias. Tales trastornos incluyen, por ejemplo, vejiga hiperactiva (también conocida como incontinencia urinaria), hipersensibilidad pélvica y uretritis.
- También se contempla que un compuesto o una sal de esta invención puede usarse para tratar un trastorno gastrointestinal. Tales trastornos incluyen, por ejemplo, estreñimiento y trastornos gastrointestinales funcionales (por ejemplo, síndrome del intestino irritable o dispepsia funcional).
- 20 También se contempla que un compuesto o una sal de esta invención puede usarse para tratar cáncer.
- También se contempla que un compuesto o una sal de esta invención puede usarse para tratar un trastorno cardiovascular o para cardioprotección tras infarto de miocardio.
- 25 También se contempla que un compuesto o una sal de esta invención puede ser útil como inmunomodulador, especialmente para tratar una enfermedad autoinmunitaria (por ejemplo, artritis); para un injerto de piel, trasplante de órgano o necesidad quirúrgica similar; para una enfermedad del colágeno; para una alergia; o como agente antitumoral o antivírico.
- 30 También se contempla que un compuesto o una sal de esta invención puede usarse para tratar esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y corea de Huntington.
- También se contempla que un compuesto o una sal de esta invención puede ser útil para tratar depresión, ansiedad, un trastorno relacionado con el estrés (por ejemplo, un trastorno de estrés postraumático, fobia social o trastorno obsesivo compulsivo), eyaculación precoz, una enfermedad mental, lesión cerebral por traumatismo, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, lesión de la médula espinal, adicción a drogas (por ejemplo, tratamiento de abuso de alcohol, nicotina, opioides u otras drogas), o un trastorno del sistema nervioso simpático (por ejemplo, hipertensión).
- 35 También se contempla que un compuesto o una sal de esta invención puede usarse para tratar diarrea.
- También se contempla que un compuesto o una sal de esta invención puede ser útil para tratar un trastorno pulmonar, tal como, por ejemplo, asma, tos o edema pulmonar.
- 45 Se contempla que un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse por vía oral, bucal, vaginal, rectal, a través de inhalación, a través de insuflación, por vía intranasal, sublingual, tópica o parenteral (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular, o mediante inyección en las articulaciones).
- 50 En algunas realizaciones, un compuesto o una sal de esta invención se administra por vía oral.
- En algunas realizaciones, un compuesto o una sal de esta invención se administra por vía intravenosa.
- En algunas realizaciones, un compuesto o una sal de esta invención se administra por vía intramuscular.
- 55 En algunas realizaciones, un compuesto o una sal de esta invención se usa para obtener un medicamento (es decir, una composición farmacéutica). En general, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o una sal de esta invención pueden variar ampliamente. Aunque se contempla que un compuesto o una sal de esta invención podría administrarse por sí mismo (es decir, sin ningún otro principio activo o inactivo), la composición farmacéutica normalmente comprenderá en cambio uno o más principios activos y/o componentes inertes adicionales. Los componentes inertes presentes en las composiciones farmacéuticas de esta invención se denominan a veces colectivamente "portadores, diluyentes y excipientes". Los métodos para obtener las composiciones farmacéuticas y el uso de portadores, diluyentes y excipientes se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 15.ª Edición, 1975.
- 60
- 65

- Las composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden variar ampliamente. Por ejemplo, se contempla que las composiciones pueden formularse para una variedad de vías y medios de administración adecuados, incluyendo administración oral, rectal, nasal, tópica, bucal, sublingual, vaginal, por inhalación, por insuflación o parenteral. Se contempla que tales composiciones pueden estar, por ejemplo, en forma de sólidos, disoluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, cremas, pomadas, nieblas, geles, pulverizaciones nasales, supositorios, polvos finamente divididos y aerosoles o nebulizadores para inhalación. En algunas realizaciones, la composición comprende una forma de dosificación sólida o líquida que puede administrarse por vía oral.
- Las composiciones de forma sólida pueden incluir, por ejemplo, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Un portador sólido puede comprender una o más sustancias. Tales sustancias generalmente son inertes. Un portador también puede actuar como, por ejemplo, un diluyente, agente aromatizante, solubilizante, lubricante, conservante, estabilizante, agente de suspensión, aglutinante o agente disgregante. También puede actuar, por ejemplo, como material de encapsulación. Los ejemplos de portadores adecuados a menudo incluyen manitol de calidad farmacéutica, lactosa, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar (por ejemplo, glucosa y sacarosa), pectina, dextrina, almidón, tragacanto, celulosa, derivados de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio), sacarina sódica, cera de bajo punto de fusión y manteca de cacao.
- En los polvos, el portador normalmente es un sólido finamente dividido, que está en mezcla con el componente activo finalmente dividido. En los comprimidos, el componente activo normalmente se mezcla con el portador que tiene las propiedades de unión deseables en proporciones adecuadas y se compacta para dar lugar a la forma y el tamaño deseados.
- Para preparar composiciones de supositorio, normalmente se funde en primer lugar una cera de bajo punto de fusión (por ejemplo, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao), seguido por dispersión del principio activo en ella, por ejemplo, mediante agitación. Entonces se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes de tamaño conveniente y se permite que se enfríe y se solidifique. Los ejemplos de excipientes no irritantes que pueden estar presentes en composiciones de supositorio incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.
- Las composiciones líquidas pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo o dispersando el compuesto o una sal de esta invención en un portador, tal como, por ejemplo, agua, disoluciones de agua/propilenglicol, dextrosa acuosa salina, glicerol o etanol. En algunas realizaciones, las disoluciones acuosas para administración oral pueden prepararse disolviendo un compuesto o una sal de esta invención en agua con un solubilizante (por ejemplo, un polietilenglicol). También pueden añadirse colorantes, agentes aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes, por ejemplo. En algunas realizaciones, las suspensiones acuosas para uso oral pueden obtenerse dispersando el compuesto o la sal de esta invención en una forma finamente dividida en agua, junto con un material viscoso, tal como, por ejemplo, una o más gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio u otros agentes de suspensión. Si se desea, la composición líquida también puede contener otros componentes inertes auxiliares no tóxicos, tales como, por ejemplo, agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitano, acetato sódico de trietanolamina, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina, etc. Tales composiciones también pueden contener otros componentes, tales como, por ejemplo, uno o más adyuvantes farmacéuticos.
- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende desde aproximadamente el 0,05 % hasta aproximadamente el 99 % (en peso) de un compuesto o una sal de esta invención. En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, la composición farmacéutica comprende desde aproximadamente el 0,10 % hasta aproximadamente el 50 % (en peso) de un compuesto o una sal de esta invención.
- Cuando un compuesto o una sal de esta invención se administra como terapia única para tratar un trastorno, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para reducir o aliviar completamente los síntomas u otros efectos perjudiciales del trastorno; curar el trastorno; revertir, detener completamente o ralentizar el avance del trastorno; reducir el riesgo de que el trastorno empeore; o retrasar o reducir el riesgo de comienzo del trastorno.
- La dosificación y la frecuencia óptimas de administración dependerán del estado particular que está tratándose y de su gravedad; de la especie del paciente; de la edad, el tamaño, el peso, la dieta y el estado físico general del paciente particular; de la razón de peso cerebral/corporal; de otros medicamentos que esté tomando el paciente; de la vía de administración; de la formulación; y de otros diversos factores conocidos por los médicos (en el contexto de pacientes humanos), los veterinarios (en el contexto de pacientes no humanos) y otros expertos en la técnica.
- Se contempla que en algunas realizaciones, la cantidad óptima de un compuesto o una sal de esta invención es de al menos aproximadamente 10 pg/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, la cantidad óptima es no mayor de aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, la cantidad óptima es de desde aproximadamente 10 pg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. En algunas

realizaciones, la cantidad óptima es de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, la cantidad óptima es de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, la cantidad óptima es de desde aproximadamente 2,5 hasta aproximadamente 8 mg/kg de peso corporal por día. Todavía en otras realizaciones, la cantidad óptima es de desde aproximadamente 0,8 hasta aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal por día.

Se contempla que las composiciones farmacéuticas pueden estar en una o más formas de dosificación unitarias. Por consiguiente, la composición puede dividirse en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula, sello o el propio comprimido, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas envasadas. La forma de dosificación unitaria puede ser alternativamente una preparación envasada en la que en el envase contiene cantidades diferenciadas de la composición, tal como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas o polvos envasados en viales o ampollas. Las formas de dosificación unitarias pueden prepararse, por ejemplo, mediante diversos métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Se contempla que una dosificación puede administrarse una vez al día o en dosis divididas, tales como, por ejemplo, desde 2 hasta 4 veces por día. En algunas realizaciones, la dosis se formula de manera convencional en una forma de dosificación oral combinando desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 250 mg por unidad de dosificación con, por ejemplo, uno o más principios inertes o activos usando prácticas farmacéuticas aceptadas.

En algunas realizaciones, un compuesto o una sal de esta invención se administra de manera conjunta, simultánea, secuencial o separada con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos. En algunas de tales realizaciones, el/los otro(s) compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) se selecciona(n) de los siguientes:

- (i) Antidepresivos, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de agomelatina, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonán, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, mirtazepina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, ramelteón, reboxetina, robalzotán, selegilina, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromafina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos.
- (ii) Antipsicóticos, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de quetiapina e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de la misma; y amisulprida, aripiprazol, asenapina, bencisoxidilo, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, dibenzapina, divalproex, droperidol, duloxetina, eszopiclona, flufenazina, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, litio, loxapina, mesoridazina, molindona, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes de los mismos.
- (iii) Ansiolíticos, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbituratos tales como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, suriclona, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos.
- (iv) Anticonvulsivantes, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, lamotrogina, gabapentina, topiramato, fenitonina, etoxuximida, y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos.
- (v) Terapias contra el Alzheimer, que se contempla que incluyen, por ejemplo, donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina, tacrina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos.
- (vi) Terapias contra el Parkinson y agentes para el tratamiento de síntomas extrapiramidales, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de levodopa, carbidopa, amantadina, pramipexol, ropinirol, pergolida, cabergolina, apomorfina, bromocriptina, inhibidores de MAOB (por ejemplo, selegina y rasagilina), inhibidores de COMT (por ejemplo, entacapona y tolcapona), inhibidores de alfa-2, anticolinérgicos (por ejemplo, bantzopina, biperideno, orfenadrina, prociclidina y trihexifenidilo), inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal, y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos.
- (vii) Terapias contra el accidente cerebrovascular, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de abciximab, activasa, disufentona sódica, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotán, traxoprodil, y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos.

- 5 (viii) Terapias contra la incontinencia urinaria, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de darafenacina, dicitolmina, falvoxato, imipramina, desipramina, oxibutinina, propiverina, propantedita, robalzotán, solifenacina, alfazosina, doxazosina, terazosina, tolterodina, y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos.
- 10 (ix) Terapias contra el insomnio, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de alobarbital, alonimida amobarbital, benzocetamina, butabarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, estazolam, eszopiclina, etclorvinol, etomidato, flurazepam, glutetimida, halazepam, hidroxizina, meclucualona, melatonina, mefobarbital, metacualona, midaflur, midazolam, nisobamato, pagoclonal, pentobarbital, perlapina, fenobarbital, propofol, quazepam, ramelteón, roletamida, suproclona, temazepam, triazolam, triclofos, secobarbital, zaleplón, zolpidem, zopiclona, y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos.
- 15 (x) Estabilizantes del estado de ánimo, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamilo, y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos.
- 20 (xi) Medicamentos para tratar la obesidad, tales como, por ejemplo, orlistat, sibutramina, rimonabant, y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos.
- 25 (xii) Agentes para tratar ADHD, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de anfetamina, metanfetamina, dextroanfetamina, atomoxetina, metilfenidato, dexmetilfenidato, modafinilo, y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos.
- 30 (xiii) Agentes usados para tratar trastornos de abuso de sustancias, dependencia y abstinencia, que se contempla que incluyen, por ejemplo, uno o más de terapias de sustitución de nicotina (por ejemplo, chicle, parches y pulverizador nasal); agonistas, agonistas parciales y antagonistas del receptor nicotínico (por ejemplo, vareniclina); acomprosato; bupropión; clonidina; disulfiram; metadona; naloxona; naltrexona; y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos.

35 En algunas realizaciones, el otro/los otros componente(s) farmacéuticamente activo(s) comprende(n) un agente antipsicótico atípico. Los agentes antipsicóticos atípicos incluyen, por ejemplo, olanzapina (comercializada como Zyprexa), aripiprazol (comercializado como Abilify), risperidona (comercializada como Risperdal), quetiapina (comercializada como Seroquel), clozapina (comercializada como Clozaril), ziprasidona (comercializada como Geodon) y olanzapina/fluoxetina (comercializada como Symbyax).

40 En algunas realizaciones, el otro/los otros componente(s) farmacéuticamente activo(s) comprende(n) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (o "inhibidor de la recaptación específico de serotonina" o "SSRI"). Tales agentes incluyen, por ejemplo, fluoxetina (comercializada como, por ejemplo, Prozac), paroxetina (comercializada como, por ejemplo, Paxil), citalopram (comercializado como, por ejemplo, Celexa), dapoxetina, mesembrina, excitalopram (comercializados como, por ejemplo, Lexapro), fluvoxamina (comercializada como, por ejemplo, Luvox), zimelidina (comercializada como, por ejemplo, Zelmid) y sertralina (comercializada como, por ejemplo, Zoloft).

45 En algunas realizaciones, un compuesto o una sal de esta invención se administra como parte de una terapia de combinación con radioterapia.

50 En algunas realizaciones, un compuesto o una sal de esta invención se administra como terapia de combinación con quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

- 55 (i) Fármacos antiproliferativos/antineoplásicos, que se contempla que incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes, tales como cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfano, temozolamida y nitrosoureas; antimetabolitos, tales como gemcitabina y antifolatos (por ejemplo, fluoropirimidinas (como 5-fluorouracilo y tegafur), raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiaurea); antibióticos antitumorales, tales como antraciclinas (por ejemplo, adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos, tales como alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina), taxoides (por ejemplo, taxol y taxotere) e inhibidores de polioinasa; e inhibidores de topoisomerasa, tales como epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido), amsacrina, topotecán y canfotecina.
- 60 (ii) Agentes citostáticos, que se contempla que incluyen, por ejemplo, antiestrógenos, tales como tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno; antiandrógenos, tales como bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona; antagonistas de LHRH; agonistas de LHRH, tales como goserelina, leuprorelina y buserelina; progestágenos, tales como acetato de megestrol; inhibidores de aromatasa, tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano; e inhibidores de 5 α -reductasa, tales como finasterida.
- 65

- (iii) Agentes anti-invasión, que se contempla que incluyen, por ejemplo, inhibidores de la familia de c-Src cinasa, tales como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530, publicación de solicitud de patente internacional WO01/94341), *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino]tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825, *J. Med. Chem.*, vol. 47, págs. 6658-6661 (2004)), y bosutinib (SKI-606); inhibidores de metaloproteinasas, tales como marimastat; inhibidores de la función receptora del activador de plasminógeno tipo urocinasas; y anticuerpos frente a heparanasas.
- (iv) Inhibidores de la función de factores de crecimiento, que se contempla que incluyen, por ejemplo, anticuerpos frente a factores de crecimiento; anticuerpos frente a receptores de factores de crecimiento, tales como el anticuerpo anti-erbB2, trastuzumab (Herceptin™), el anticuerpo anti-EGFR, panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1, cetuximab (Erbix, C225) y anticuerpos frente a factores de crecimiento o receptores de factores de crecimiento divulgados por Stern *et al.*, *Critical reviews in oncology/haematology*, vol. 54, págs. 11-29 (2005); inhibidores de tirosina cinasa, tales como inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosina cinasa de la familia EGFR como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)) e inhibidores de tirosina cinasa de erbB2 (por ejemplo, lapatinib); inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia de factores de crecimiento de la insulina; inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas, tales como imatinib y nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina cinasas, tales como inhibidores de señalización de Ras/Raf (por ejemplo, inhibidores de farnesil transferasa como sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) y lonafarnib (SCH66336)); inhibidores de la señalización celular a través de MEK y/o AKT cinasas; inhibidores de c-kit; inhibidores de abl cinasa, inhibidores de PI3 cinasa; inhibidores de PI3 cinasa; inhibidores de CSF-1R cinasa; inhibidores del receptor de IGF (factor de crecimiento similar a insulina) cinasa; inhibidores de aurora cinasa, tales como AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459; e inhibidores de cinasa dependientes de ciclina, tales como los inhibidores de CDK2 y CDK4.
- (v) Agentes antiangiogénicos, que se contempla que incluyen, por ejemplo, los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, tal como anticuerpo anti-factor de crecimiento celular endotelial vascular, bevacizumab (Avastin™) y un inhibidor de la tirosina cinasa receptora de VEGF (por ejemplo, vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171, ejemplo 240 en la publicación de solicitud de patente internacional WO 00/47212); compuestos divulgados en las publicaciones de solicitud de patente internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354; y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos, tales como linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina.
- (vi) Agentes de daño vascular, que se contempla que incluyen, por ejemplo, combretastatina A4 y compuestos divulgados en las publicaciones de solicitud de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213.
- (vii) Antagonistas del receptor de endotelina, que se contempla que incluyen, por ejemplo, zibotentán (ZD4054) y atrasentán.
- (viii) Terapias antisentido, que se contempla que incluyen, por ejemplo, las que se dirigen a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503 (un antisentido anti-ras).
- (ix) Enfoques de terapia génica, que se contempla que incluyen, por ejemplo, enfoques para reemplazar genes aberrantes, tales como p53, BRCA1 o BRCA2 aberrantes; enfoques de GDEPT (terapia profarmacológica de enzimas dirigidas a genes), tales como los que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana; y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia, tal como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos.
- (x) Enfoques de inmunoterapia, que se contempla que incluyen, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como transfección con citocinas (por ejemplo, interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos); enfoques para disminuir la anergia de células T; enfoques que usan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citocina; enfoques que usan líneas de células tumorales transfectadas con citocina; y enfoques que usan anticuerpos antiidiotípicos.

También se contempla que un compuesto o una sal de esta invención puede ser útil como agente analgésico para su uso durante la anestesia general o la atención monitorizada en la anestesia. A menudo se usan combinaciones de agentes con diferentes propiedades para lograr un equilibrio de los efectos necesarios para mantener el estado anestésico (por ejemplo, amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). Una combinación de este tipo puede

incluir, por ejemplo, uno o más anestésicos, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueantes neuromusculares y/u opioides inhalados.

5 En algunas realizaciones en las que se una terapia de combinación, la cantidad del compuesto o la sal de esta invención y la cantidad del otro/de los otros agente(s) farmacéuticamente activo(s) son, cuando se combinan, terapéuticamente eficaces para tratar un trastorno seleccionado como diana en el paciente animal. En este contexto, las cantidades combinadas son "cantidades terapéuticamente eficaces", cuando se combinan, si son suficientes para reducir o aliviar completamente los síntomas u otros efectos perjudiciales del trastorno; curar el trastorno; revertir, 10 detener completamente o ralentizar el avance del trastorno; reducir el riesgo de que el trastorno empeore; o retrasar o reducir el riesgo de comienzo del trastorno. Normalmente, tales cantidades pueden determinarse por un experto en la técnica, por ejemplo, partiendo del intervalo de dosificación descrito en esta patente para el compuesto o la sal de esta invención y un(os) intervalo(s) de dosificación aprobado(s) o publicado(s) de otro modo del otro/de los otros compuesto(s) farmacéuticamente activo(s).

15 Cuando se usa en una terapia de combinación, se contempla que el compuesto o la sal de esta invención y los otros principios activos pueden administrarse en una sola composición, en composiciones completamente separadas o en una combinación de las mismas. También se contempla que los principios activos pueden administrarse de manera conjunta, simultánea, secuencial o separada. La(s) composición(s) particular(es) y la(s) frecuencia(s) de dosificación de la terapia de combinación dependerán de una variedad de factores incluyendo, por ejemplo, la vía de 20 administración, el estado que está tratándose, la especie del paciente, cualquier posible interacción entre los principios activos cuando se combinan para dar una sola composición, cualquier interacción entre los principios activos cuando se administran al paciente animal y otros diversos factores conocidos por los médicos (en el contexto de pacientes humanos), los veterinarios (en el contexto de pacientes no humanos) y otros expertos en la técnica.

25 Esta invención también se refiere, en parte, a un kit que comprende un compuesto de fórmula I o una sal del mismo. En algunas realizaciones, el kit comprende además uno o más componentes adicionales, tales como, por ejemplo: (a) un aparato para administrar el compuesto de fórmula I o una sal del mismo; (b) instrucciones para administrar el compuesto de fórmula I o una sal del mismo; (c) un portador, diluyente o excipiente (por ejemplo, un agente de resuspensión); y (d) un principio activo adicional, que puede estar en formas de dosificación iguales y/o diferentes 30 que el compuesto de fórmula I o la sal del mismo. En algunas realizaciones (particularmente cuando el kit está destinado para su uso en la administración del compuesto de fórmula I o la sal del mismo a un paciente animal), la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos

35 Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de realizaciones de la invención, y no limitativos del resto de esta divulgación en modo alguno.

40 En algunos casos en los ejemplos siguientes, estructuras de compuestos se asocian con nombres de compuestos. En general, tales nombres se generaron a partir de las estructuras usando AutoNom 2000 dentro de ISIS/Draw, ChemDraw 9.0.7, ISIS/Draw 2.5SP4 o ChemDraw 11.0.2. AutoNom (nomenclatura automática) y ChemDraw contienen programas que asignan nombres químicos sistemáticos de la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) a estructuras dibujadas al apretar un botón. En algunos casos, sin embargo, los nombres químicos se revisaron manualmente para garantizar el cumplimiento de los convenios de nomenclatura de la IUPAC. 45 Si hay alguna diferencia entre una estructura y el nombre para un compuesto, el compuesto debe identificarse mediante la estructura, a menos que el contexto indique otra cosa.

Preparación de compuestos

50 Los ejemplos 1-47 a continuación ilustran la preparación de una variedad de compuestos diferentes de esta invención y productos intermedios para obtener tales compuestos. Se espera que un experto en la técnica de la síntesis orgánica, tras leer estos ejemplos solos o en combinación con el conocimiento general en la técnica, pueda adaptar y aplicar los métodos para obtener cualquier compuesto englobado por esta invención. El conocimiento general en la técnica incluye, por ejemplo:

55 A) Procedimientos convencionales para usar grupos protectores y ejemplos de grupos protectores adecuados, que se describen, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York (1999).

60 B) Bibliografía que trata sobre diversas reacciones de síntesis orgánica, que incluye libros de texto de química orgánica, tales como, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry, Marzo 4.^a ed, McGraw Hill (1992); y Organic Synthesis, Smith, McGraw Hill, (1994). También incluyen, por ejemplo, R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2.^a ed., Wiley-VCH: Nueva York (1999); F.A. Carey; R.J. Sundberg, Advanced Organic Chemistry, 2.^a ed., Plenum Press: Nueva York (1984); L.S. Hegedus, Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules, 2.^a ed., University Science Books: Mill Valley, CA (1994); L. A. Paquette, Ed., The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley: Nueva York (1994); A.R. Katritzky, O. Met-Cohn, CW. Rees, Eds., 65

Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Pergamon Press: Oxford, RU (1995); G. Wilkinson; F.G. A. Stone; E.W. Abel, Eds., Comprehensive Organometallic Chemistry, Pergamon Press: Oxford, RU (1982); B.M. Trost; I. Fleming, Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon Press: Oxford, RU (1991); A.R. Katritzky, C.W. Rees Eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press: Oxford, RU (1984); A.R. Katritzky; C.W. Rees, E.F.V. Scriven, Eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Pergamon Press: Oxford, RU (1996); C. Hansen; P.G. Sammes; J.B. Taylor, Eds., Comprehensive Medicinal Chemistry: Pergamon Press: Oxford, RU (1990). Además, las revisiones periódicas de metodología de síntesis y temas relacionados incluyen: Organic Reactions, John Wiley: Nueva York; Organic Syntheses; John Wiley: Nueva York; The Total Synthesis of Natural Products, John Wiley: Nueva York; The Organic Chemistry of Drug Synthesis, John Wiley: Nueva York; Annual Reports in Organic Synthesis, Academic Press: San Diego CA; y Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weil), Thieme: Stuttgart, Alemania.

C) Bibliografía que trata sobre química heterocíclica que incluye, por ejemplo, Heterocyclic Chemistry, J.A. Joule, K. Mills, G.F. Smith, 3.^a ed., Chapman y Hall, pág. 189-225 (1995); y Heterocyclic Chemistry, T.L. Gilchrist, 2.^a ed. Longman Scientific and Technical, pág. 248-282 (1992).

D) Bases de datos de transformaciones de síntesis, incluyendo Chemical Abstracts, que pueden buscarse usando o bien CAS en línea o bien SciFinder; y Handbuch der Organischen Chemie (Beilstein), que puede buscarse usando SpotFire.

Todos los materiales de partida en los siguientes ejemplos de preparación de compuestos están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía. Las disoluciones y los líquidos sensibles al aire y a la humedad se transfirieron a través de una jeringuilla o cánula, y se introdujeron en recipientes de reacción a través de septos de caucho. Los reactivos y disolventes de calidad comercial se usaron sin purificación adicional. Los términos "concentración a presión reducida" y "evaporado a presión reducida" o "concentrado a vacío" se refieren al uso de un evaporador rotatorio Buchi a aproximadamente 15 mm de Hg.

El calentamiento con microondas se realizó o bien en un modelo Discover LabMate de CEM o en un sistema iniciador Biotage a la temperatura indicada en los tubos para microondas recomendados.

La cromatografía en columna (cromatografía ultrarrápida) se realizó usando cartuchos rellenos previamente de gel de sílice, de 32-63 micrómetros, 60 Å (en un sistema Biotage o ISCO), o una columna de vidrio y a la presión del aire. Se realizó HPLC preparativa o CL-EM (a alto pH o bajo pH) usando, por ejemplo, una columna X-bridge Prep C₁₈ OBD de Waters (tamaño de columna: 30 × 50 mm; tamaño de partícula: 5 µm; fase móvil A: NH₄HCO₃ 10 mM en agua (pH 10) o agua con TFA al 0,1 %; y fase móvil B: MeCN). Se realizó cromatografía de fluidos supercríticos (CFS) usando un instrumento de CFS MiniGram de Mettler Toledo con una columna ChiralCel OD-H u OJ-H de fase normal o una columna ChiralPak AS-H o AD-H o IC (tamaño de columna: 10 × 250 mm; tamaño de partícula: 5 mm; velocidad de flujo: 10 ml/min) o ChiralPak IA o Lux Celulosa-2 o Lux Amilosa-2 (tamaño de columna: 4,6 × 250 mm; tamaño de partícula: 5 mm; velocidad de flujo: 3,5 ml/min); eluyente: CO₂, con MeOH o *i*-PrOH o EtOH + dimetiletilamina (DMEA) al 0,1 % o isopropanol:acetonitrilo 1:1 + DMEA al 0,1 % como modificador; temperatura: 35 °C; contrapresión: 100 bar; y detección UV a longitud de onda 215-254 nm.

Los espectros de masas se registraron usando o bien espectrómetros de masas Single-Quad equipados con una fuente iónica de electropulverización (ES) operada en modo iónico positivo o negativo o un espectrómetro de masas Triple-Quad configurado con una fuente iónica de ionización química a presión atmosférica (APCI) operado en modo iónico positivo y negativo. Los espectrómetros de masas se exploraron entre *m/z* 100-1000 con un tiempo de exploración de 0,3 s.

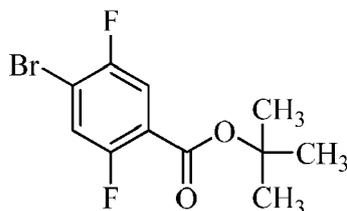
Los espectros de ¹H RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Varian a 300 MHz, 400 MHz o alternativamente en un espectrómetro de RMN Bruker Avance 500 a 500 MHz.

A menos que se especifique de otro modo, los análisis de EMAR se realizaron en un dispositivo de HPLC Agilent 1100 con un espectrómetro de masas MSDTOF de Agilent y un detector por red de diodos Agilent 1100 usando una columna Zorbax C-18 (tamaño de columna: 30 × 4,6 mm; tamaño de partícula: 1,8 µm, gradiente: el 5-95 % de B en 4,5 min; velocidad de flujo: 3,5 ml/min; temperatura: 70 °C, eluyente A: TFA al 0,05 % en H₂O; y eluyente B: TFA al 0,05 % en CH₃CN).

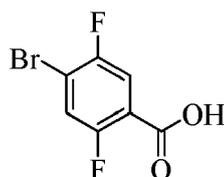
Ejemplo 1. Preparación de 2,5-difluoro-4-formil-*N*-metilbenzamida.



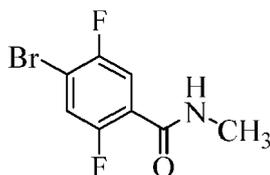
60

Parte A. 4-bromo-2,5-difluorobenzoato de *tert*-butilo.

- 5 Se añadió una disolución de cloruro de *n*-butilmagnesio (2 M en THF) (19,9 ml, 39,7 mmol) a una disolución de *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos) (31,8 ml, 79,4 mmol) en tolueno anhidro (40 ml) a -10 °C. Se ajustó la tasa de adición para mantener la temperatura interna a menos de -5 °C. Se agitó la mezcla resultante a -10 °C durante 0,5 h. Entonces se añadió una disolución de 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno (25,4 g, 93,4 mmol) en tolueno seco (80 ml) a una tasa tal como para mantener la temperatura interna por debajo de -5 °C. Después, se agitó la mezcla a -10 °C
- 10 durante 2 h. A continuación, se añadió una disolución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (25,9 g, 0,12 mol) en tolueno (40 ml) a una tasa tal para mantener la temperatura interna por debajo de -5 °C. Entonces se calentó gradualmente la mezcla desde -10 °C hasta 10 °C a lo largo de un periodo de 2,5 h. Entonces se añadió una disolución acuosa al 10 % de ácido cítrico (175 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica en disolución acuosa al 10 % de ácido cítrico (175 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para
- 15 proporcionar 4-bromo-2,5-difluorobenzoato de *tert*-butilo que se usó directamente en la siguiente etapa.

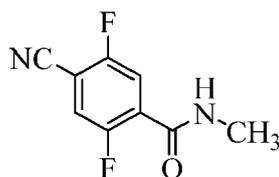
Parte B. Ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico.

- 20 Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (125 ml) a una disolución de 4-bromo-2,5-difluorobenzoato de *tert*-butilo (27,4 g, 93,4 mmol) en diclorometano (125 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente 3 h, y entonces se concentró a presión reducida. Entonces se añadió al residuo salmuera semisaturada (100 ml) y se extrajo la mezcla con diclorometano (2 × 90 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se extrajo el producto con una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1 × 90 ml y 1 × 50 ml). Entonces se acidificaron las fases acuosas combinadas usando una disolución acuosa 3 N de ácido clorhídrico (80 ml), y se extrajo el producto con EtOAc (3 × 100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico (13,1 g, 59 %) como un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,78 (dd, *J* = 8,63, 6,23 Hz, 1 H), 7,90 (dd, *J* = 9,72, 5,58 Hz, 1 H), 13,72 (s a, 1 H).
- 25
- 30

Parte C. 4-bromo-2,5-difluoro-*N*-metilbenzamida.

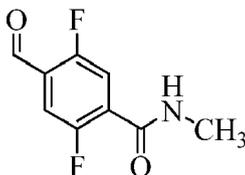
- 35 Se añadieron clorhidrato de metilamina (3,7 g, 54,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (5,99 g, 44,3 mmol) a una disolución de ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico (10 g, 42,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (70 ml). A 0 °C, se añadieron entonces trietilamina (8,8 ml, 63,3 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (10,5 g, 54,9 mmol). Se agitó la mezcla resultante desde 0 °C hasta temperatura ambiente durante 16 h. Entonces se añadió agua (140 ml), y se extrajo el producto con EtOAc (3 × 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-60 % en hexanos para dar 4-bromo-2,5-difluoro-*N*-metilbenzamida (9,97 g, 95 %) como un sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,03 (d, *J* = 4,73 Hz, 3 H), 6,70 (s a, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 10,37, 5,23 Hz, 1 H), 7,88 (dd, *J* = 8,65, 6,69 Hz, 1H).
- 40
- 45

Parte D. 4-Ciano-2,5-difluoro-*N*-metilbenzamida.



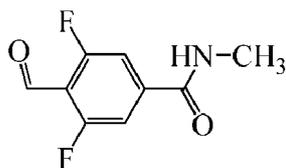
Se añadieron cianuro de cinc (2,81 g, 23,9 mmol), polvo de cinc (0,26 g, 3,99 mmol),
 5 tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,73 g, 0,80 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,88 g, 1,60 mmol) y
 acetato de sodio (0,13 g, 1,60 mmol) a una disolución de 4-bromo-2,5-difluoro-*N*-metilbenzamida (9,97 g, 39,9 mmol)
 en *N,N*-dimetilformamida (150 ml). Se burbujeó N₂ en la mezcla resultante 5 min y entonces se agitó a 100 °C
 durante un periodo de 2 h. Se enfrió la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc
 (150 ml). Se filtró la mezcla sobre un lecho de tierra de diatomeas, que posteriormente se aclaró con EtOAc
 10 (2 × 25 ml). Se lavó el filtrado con agua (300 ml) y se volvió a extraer la fase acuosa con EtOAc (2 × 50 ml) y se
 secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el
 residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-50 % en hexanos
 para dar 4-ciano-2,5-difluoro-*N*-metilbenzamida (6,95 g, contiene trazas de *N,N*-dimetilformamida) como un sólido.
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,05 (d, *J* = 4,81 Hz, 3 H), 6,78 (s a, 1 H), 7,43 (dd, *J* = 10,00, 4,78 Hz, 1 H), 7,97
 15 (dd, *J* = 8,79, 5,85 Hz, 1 H).

Parte E. Preparación de 2,5-difluoro-4-formil-*N*-metilbenzamida.

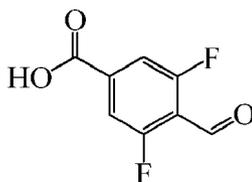


Se añadió níquel Raney (el 50 % en agua) (6,38 g) a una disolución de 4-ciano-2,5-difluoro-*N*-metilbenzamida
 (6,95 g, 35,4 mmol) en ácido fórmico (94 ml) y agua (32 ml). Se agitó la mezcla a 120 °C durante 6 h y luego a
 temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla resultante con metanol (140 ml). Se añadió gel de sílice y se
 agitó vigorosamente la suspensión 0,25 h y entonces se filtró sobre un lecho de tierra de diatomeas. Se aclaró el
 20 lecho con metanol y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía
 25 ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-60 % en hexanos para proporcionar 2,5-difluoro-4-formil-*N*-
 metilbenzamida (5,25 g, 74 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,06 (d,
J = 4,84 Hz, 3 H), 6,83 (s a, 1 H), 7,62 (dd, *J* = 10,84, 5,20 Hz, 1 H), 7,97 (dd, *J* = 10,27, 5,62 Hz, 1 H), 10,34 (d,
J = 2,98 Hz, 1 H); EM (ESI) *m/z* 200,09 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 2. Preparación de 3,5-difluoro-4-formil-*N*-metilbenzamida.



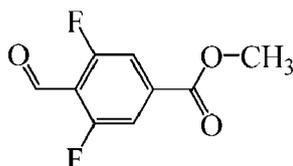
35 Parte A. Preparación de ácido 3,5-difluoro-4-formilbenzoico.



A una disolución de ácido 3,5-difluorobenzoico (291 g, 1,84 mol) en 2-metiltetrahidrofurano (4,35 l) se le añadió
 40 TMEDA (604 ml, 4,03 mol) a temperatura ambiente. Se enfrió la disolución resultante hasta -78 °C. Después, se
 añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano) (1,77 l, 4,43 mol) gota a gota, durante lo cual la temperatura de la mezcla
 permaneció a menos de -65 °C. Entonces se agitó la mezcla a -78 °C durante 1,5 h. Se añadió MeOCHO anhidro
 (239 ml, 3,88 mol) gota a gota a una tasa que permitió que la temperatura se mantuviera a menos de -65 °C. Se
 permitió que la disolución resultante se calentara a temperatura ambiente, y entonces se mantuvo a temperatura
 ambiente a la vez que se agitaba durante 18 h. Entonces se enfrió la mezcla hasta 0 °C-5 °C, y se extinguió la base

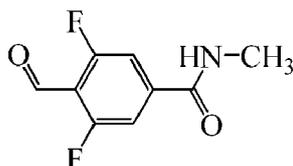
en exceso con HCl acuoso 6 M (2,2 l, 13,2 mol). Entonces se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa 3 veces con 2-metiltetrahidrofurano (3 × 500 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (350 ml) a reflujo, y se enfrió hasta temperatura ambiente. Entonces se añadieron hexanos (480 ml), y se enfrió adicionalmente la mezcla resultante hasta -15 °C. Se recogió el sólido mediante filtración, se aclaró con hexanos y se secó a vacío mecánico para formar el compuesto del título (122 g, 35 %) como un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,63-7,70 (m, 2 H), 10,23 (s, 1 H); EM *m/z* (ESI) 187,17 [M+H]⁺.

Parte B. Preparación de 3,5-difluoro-4-formilbenzoato de metilo.



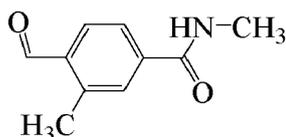
Se añadieron K₂CO₃ (14 g, 0,10 mol) y CH₃I (4,6 ml, 74,5 mmol) a una disolución de ácido 3,5-difluoro-4-formilbenzoico (12,6 g, 67,7 mmol) en DMF (135 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 h. Entonces se añadió agua (200 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 × 150 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (del 0 al 20 % de EtOAc en hexanos) para formar 3,5-difluoro-4-formilbenzoato de metilo (6 g, 44 %) como un aceite que se solidificó dejándolo estar. Se trituró el sólido en hexanos, se filtró y se secó a vacío para formar 3,5-difluoro-4-formilbenzoato de metilo puro (4,5 g, 33 %) como un sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,97 (s, 3 H), 7,62-7,68 (m, 2 H), 10,39 (s, 1 H); EM (ESI) *m/z* 201,30 [M+H]⁺.

Parte C. Preparación de 3,5-difluoro-4-formil-N-metilbenzamida.



A una disolución helada de ácido 3,5-difluoro-4-formilbenzoico (120 g, 645 mmol) en diclorometano (1,5 l) y N,N-dimetilformamida (2,0 g, 27 mmol) se le añadió cloruro de oxalilo (90 g, 709 mmol) gota a gota a una tasa que permitió que la mezcla no superara una temperatura interna de 10 °C. Se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 0,5 h, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h adicionales. Entonces se enfrió la disolución hasta 0 °C y se añadió metilamina acuosa (40 %, 168 ml, 1,94 mol) gota a gota a una tasa que permitió que la mezcla no superara una temperatura interna de 7 °C. Después, se extinguió la mezcla con HCl acuoso (2 M, 335 ml, 670 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se llevó el sólido residual resultante a MTBE (500 ml) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 0,5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después, se enfrió la mezcla hasta 0 °C, se filtró, se aclaró con pentano y se secó a vacío para formar el compuesto del título (103 g, 80 %) como un sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,03 (d, *J* = 4,86 Hz, 3 H), 6,37 (s a, 1 H), 7,36-7,42 (m, 2 H), 10,36 (s, 1 H); EM *m/z* 200,06 [M+H]⁺ (ESI).

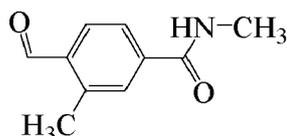
Ejemplo 3. Preparación de 4-formil-N,3-dimetilbenzamida.



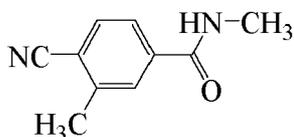
Se suspendió ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (10 g, 46,5 mmol) en THF seco (400 ml), se purgó con N₂ y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió NaH (60 % en aceite) (1,95 g, 48,8 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 min. Después, se enfrió la mezcla hasta -78 °C. Entonces se añadió *tert*-butil-litio (1,7 M en pentano, 64 ml, 97,7 mmol) a una tasa que permitió la temperatura interna se mantuviera a menos de -74 °C. Una vez completa la adición, se añadió DMF seco (7,2 ml, 93 mmol). Se agitó la mezcla resultante a -78 °C durante 1 h y entonces se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente. Tras 1,5 h, se extinguió la base en exceso usando una disolución acuosa de HCl 1 M hasta que la mezcla tuvo un pH ácido. Entonces se extrajo la mezcla con EtOAc (3 × 200 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 4-formil-3-metilbenzoico. Se disolvió el ácido en DMF (30 ml) y se

añadieron MeNH₂-HCl (4,08 g, 60,5 mmol) y HOBT (6,91 g, 51,2 mmol). Se enfrió la mezcla resultante hasta 0 °C y entonces se añadió Et₃N (26 ml, 0,19 mol), seguido por EDC-HCl (11,6 g, 60,5 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y entonces se filtró sobre un lecho de gel de sílice, que posteriormente se aclaró con EtOAc. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice en columna (Hex/EtOAc de 1:1 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (4,5 g, 55 %) como un sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,43 (s, 3H), 3,00 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 6,12 (m, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H).

Ejemplo 4. Preparación alternativa de 4-formil-*N*,3-dimetilbenzamida.

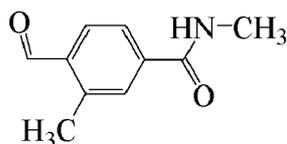


Parte A. Preparación de 4-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida.



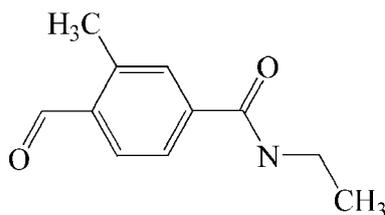
Se mantuvo una mezcla de 4-bromo-*N*-etil-3-metilbenzamida (3,76 g, 16,5 mmol, puede sintetizarse según la siguiente referencia Oxford, A. W.; *et al* EP 533266 (1993)), K₄[Fe(CN)₆]-3H₂O (2,09 g, 4,94 mmol), Na₂CO₃ (1,05 g, 9,89 mmol), Pd(OAc)₂ (75 mg, 0,33 mmol), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (74 mg, 0,66 mmol) y DMA (20 ml) bajo atmósfera de N₂ a 126-130 °C durante 7,5 h. Después, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se agitó durante 20 min y se filtró a través de tierra de diatomeas. Se concentró el filtrado a presión reducida y se agitó el residuo (5,52 g) en una mezcla de Et₂O (5 ml) y hexanos (10 ml). Después, se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con Et₂O para formar el compuesto del título (2,53 g). Se concentraron las aguas madres a presión reducida y se agitó el residuo en una mezcla de Et₂O (2 ml) y hexanos (4 ml) para formar una cantidad adicional del compuesto (0,265 g) como un sólido. Se combinaron ambos lotes (2,80 g, 97 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,59 (s, 3H), 3,03 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 6,17 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H).

Parte B. Preparación de 4-formil-*N*,3-dimetilbenzamida.



A una mezcla de níquel Raney 2800® (húmedo, 2,02 g) en ácido fórmico al 75 % (40 ml) se le añadió 4-ciano-*N*,3-dimetilbenzamida (1,94 g, 11,1 mmol). Se mantuvo la mezcla resultante a 100 °C durante 3 h, y entonces se enfrió, se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc y MeOH. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice en columna (EtOAc 100 %) para proporcionar el compuesto del título (1,94 g, 69 %) como un sólido.

Ejemplo 5. Preparación de *N*-etil-4-formil-3-metilbenzamida



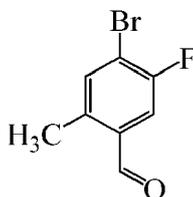
Se añadió etanamina (0,041 g, 0,91 mmol) a ácido 4-formil-3-metilbenzoico (0,15 g, 0,91 mmol) en THF (10 ml) bajo N₂. Se agitó la suspensión resultante durante 30 min, entonces se añadió 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolin-4-ilo (0,243 g, 1,01 mmol) y se agitó la suspensión durante 18 h adicionales. Se concentró la mezcla resultante a presión reducida y se disolvió el residuo en EtOAc (20 ml) y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo

mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con un gradiente del 0-10 % de MeOH en CH₂Cl₂ para producir *N*-etil-4-formil-3-metilbenzamida (0,206 g) que contenía ~ el 10-20 % de una impureza. Se usó el material sin purificación adicional. CL-EM(ES+) *m/z* calc. para C₁₁H₁₄NO₂ [M+H]⁺ 192,23, hallado 192,27.

5 Ejemplo 6. Preparación de 2-fluoro-4-formil-N,5-dimetilbenzamida.

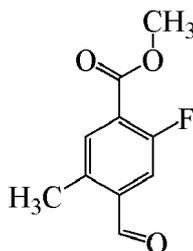


10 Parte B. Parte A. Preparación de 4-bromo-5-fluoro-2-metilbenzaldehído.



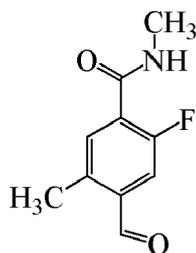
15 Se añadió una disolución de 5-bromo-4-fluoro-2-yodotolueno (5 g, 15,9 mmol) en Et₂O (15 ml) gota a gota a una disolución de *n*-BuLi (2,5 M en hexano) (7,3 ml, 15,9 mmol) en Et₂O (10 ml) a -100 °C, durante lo cual la temperatura de la mezcla permaneció a menos de -95 °C. Tras 15 min, se añadió DMF anhidra (1,35 ml, 17,5 mmol) gota a gota. Se calentó la mezcla resultante desde -100 °C hasta temperatura ambiente durante 2,5 h mientras se agitaba. Después, se añadió disolución acuosa HCl 1 N (50 ml) para ajustar el pH a 1. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (2 × 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (el 0-10 % de EtOAc en hexanos) para obtener 4-bromo-5-fluoro-2-metilbenzaldehído (2,9 g, 84 %) como un sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,63 (s, 3 H), 7,50 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 10,20 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H).

20 Parte B. Preparación de 2-fluoro-4-formil-5-metilbenzoato de metilo.



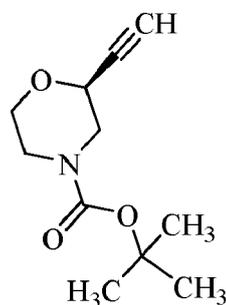
25 Se añadió Et₃N (3,5 ml, 25 mmol) a una disolución de 4-bromo-5-fluoro-2-metilbenzaldehído (1,08 g, 5,00 mmol) en DMF (20 ml) y MeOH (20 ml). Se burbujeó CO a través de la disolución resultante durante 10 min y entonces se añadió PdCl₂(Ph₃P)₂ (0,35 g, 0,50 mmol). Después, se burbujeó CO a través de la disolución durante 10 min adicionales y entonces se calentó la mezcla a 70 °C durante 18 h bajo una atmósfera de CO. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con EtOAc (100 ml), se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice en columna (el 10-20 % de EtOAc en hexanos) para formar el compuesto del título como un sólido (0,403 g, 41 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,67 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 7,57 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 10,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H).

30 Parte C. Preparación de 2-fluoro-4-formil-N,5-dimetilbenzamida.

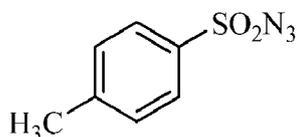


5 Se agitó una mezcla de 2-fluoro-4-formil-5-metilbenzoato de metilo (0,35 g, 1,65 mmol) en DMF (5 ml) y metanamina al 40 % en peso en agua (4,96 ml, 57,64 mmol) a 50 °C durante 5 h. Se concentró la mezcla resultante a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo (40-100 %) y heptano para proporcionar 2-fluoro-4-formil-N,5-dimetilbenzamida (0,297 g, 92 %) como un sólido. EM m/z (ESI) 195,91 $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 7. Preparación de (S)-2-etinilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo.

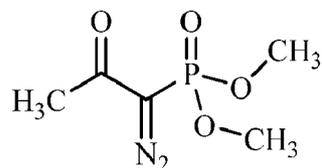


Parte A. Preparación de tosilazida.



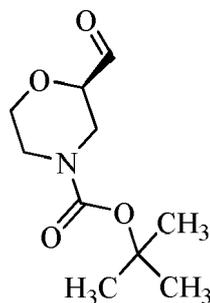
15 A una disolución de azida de sodio (37,5 g, 0,577 mol) en agua (100 ml) se le añadió etanol (200 ml) a 20 °C. A esta disolución se le añadió una disolución caliente (40-45 °C) de cloruro de tosilo (100,0 g, 0,525 mol) en etanol (500 ml) a lo largo de 10 min. Se agitó la suspensión resultante a 20 °C-25 °C durante 2,5 h. Se evaporó el etanol a presión reducida y se llevó el residuo a agua (600 ml). Se separó el producto oleoso y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (150 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 × 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida para dar tosilazida (98,0 g, rendimiento del 95 %) como un aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,49 (s, 3 H), 7,43 (d, $J = 8,30$ Hz, 2 H), 7,85 (d, $J = 8,30$ Hz, 2 H). Referencia: *Org. Synth. Coll. Vol. V, pág. 179.*

25 Parte B. Preparación de (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo



30 A una disolución de (2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (91,7 g, 0,552 mol) en acetonitrilo (920 ml) se le añadió carbonato de potasio (91,6 g, 0,662 mol). Se agitó la suspensión a 40 °C durante 1 h. Entonces se añadió una disolución de tosilazida (114,4 g, 0,58 mol) en acetonitrilo (460 ml) gota a gota a lo largo de 45 min. Se mantuvo la temperatura entre 18 °C y 24 °C durante la adición. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h adicionales a 20 °C-25 °C y entonces se filtró sobre tierra de diatomeas. Se aclaró la torta de filtración con acetonitrilo (2 × 100 ml) y se evaporaron los filtrados combinados a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía (sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/heptanos) para producir (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (90,5 g, 85 %) como un aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H).

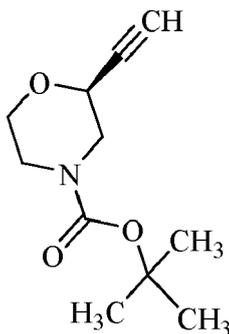
Parte C. Preparación de (2R)-2-formilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo.



5 Se enfrió una disolución de (2*R*)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (91,0 g, 0,418 mol), TEMPO (0,654 g, 0,004 mol), bromuro de sodio en agua (0,5 M, 84 ml, 0,04 mol) y diclorometano (910 ml) hasta 0 °C-5 °C. Se ajustó el pH de una disolución de hipoclorito de sodio (1,66 M, 308 ml, 0,52 mol) a pH = 9,3 con la adición de hidrogenocarbonato de sodio (21 g, 0,21 mol) y se añadió la disolución resultante gota a gota a lo largo de 30 min a la mezcla resultante. Se mantuvo la temperatura a entre 0 °C y 5 °C durante la adición usando un baño de hielo para el enfriamiento. Entonces se agitó la mezcla bifásica durante 30 min adicionales a 0 °C-5 °C. Se ajustó la temperatura a 20 °C y se añadió agua (450 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 × 180 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 × 180 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida para dar (2*R*)-2-formilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (63,02 g, 70 %) como un aceite viscoso naranja. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,47 (s, 9 H), 2,47 - 3,13 (m, 2 H), 3,37 - 3,72 (m, 2 H), 3,72 - 4,19 (m, 3 H), 9,65 (s, 1 H).

15

Parte D. Preparación de (S)-2-etinilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo



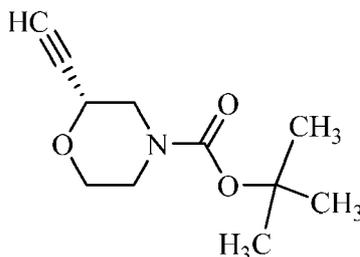
20 A una disolución de (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (64,7 g, 0,337 mol) en una mezcla de acetonitrilo (526 ml) y metanol (105 ml) se le añadió carbonato de potasio (80,9 g, 0,585 mol). Se agitó la suspensión a 18 °C-20 °C durante 15 min. Entonces se añadió una disolución de (2*R*)-2-formilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (63,0 g, 0,293 mol) en una mezcla de acetonitrilo (53 ml) y metanol (10 ml) gota a gota a lo largo de 1 h mientras se mantenía la temperatura entre 18 °C y 23 °C. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h a 20 °C tras el final de la adición y entonces se mantuvo durante la noche. Se filtró la suspensión resultante y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se añadió lentamente el aceite resultante a agua (950 ml) y se recogió el precipitado mediante filtración, y se lavó la torta de filtración con agua (120 ml). Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en heptanos) para dar (S)-2-etinilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (45,25 g, rendimiento del 64 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,47 (s, 9 H), 2,49 (s, 1 H), 3,20 - 3,32 (m, 2 H), 3,49 - 3,61 (m, 2 H), 3,70 - 3,90 (m, 1 H), 3,90 - 3,99 (m, 1 H), 4,21 - 4,28 (m, 1 H); HPLC quiral (Chiracel OB-H 0,46 × 250 mm, hexanos, 93 % - etanol, 3 %, 30 °C, 0,6 ml/min, isocrático 30 min) el 97,0 % de enantiómero deseado.

25

30

Ejemplo 8. (R)-2-etinilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo.

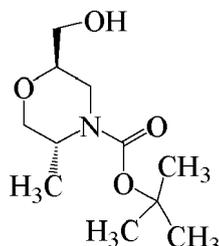
35



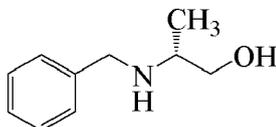
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 6. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 (s, 9 H), 2,47 (d, $J = 1,81$ Hz, 1 H), 3,17 - 3,37 (m, 2 H), 3,45 - 3,62 (m, 2 H), 3,70 - 3,87 (m, 1 H), 3,88 - 3,98 (m, 1 H), 4,20 - 4,26 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 112,17 [M-Boc+H] $^+$.

5

Ejemplo 9. Preparación de (2R,5R)-2-(hidroximetil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo.

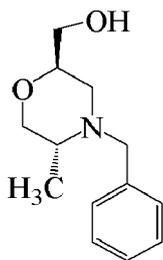


10 Parte A. Preparación de (R)-2-(bencilamino)propan-1-ol.



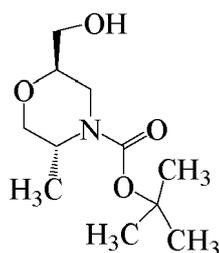
15 Se diluyeron benzaldehído (10,0 g, 94,2 mmol) y (D)-alaninol (7,08 g, 94,2 mmol) en dicloroetano (100 ml). Se enfrió la mezcla resultante hasta 0 °C. Se añadió ácido acético (5,39 ml, 94,2 mmol), seguido 10 min después por $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (9,47 g, 44,7 mmol). Tras agitar durante 18 h a temperatura ambiente, se añadió Na_2CO_3 acuoso para ajustar el pH a 9 y se extrajo este compuesto con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de CH_2Cl_2 al 100 % a $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_4\text{OH}$ 10/89/1 para proporcionar el producto del título (5,30 g, 34 %) como un aceite. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,08 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 2,04-2,30 (m, 2 H), 2,79-2,89 (m, 1 H), 3,28 (dd, $J = 10,5, 6,9$ Hz, 1 H), 3,59 (dd, $J = 10,5, 4,2$ Hz, 1 H), 3,73 (d, $J = 12,9$ Hz, 1 H), 3,86 (d, $J = 12,9$ Hz, 1 H), 7,24-7,36 (m, 5 H).

25 Parte B. Preparación de (2R,5R)-4-bencil-5-metilmorfolin-2-il-metanol.



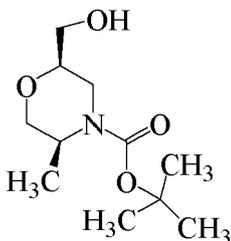
30 Se disolvió (R)-2-(bencilamino)propan-1-ol (5,30 g, 32,1 mmol) en tolueno (150 ml). Entonces se añadió (S)-epiclorohidrina (3,76 ml, 48,1 mmol), seguido por LiClO_4 (5,12 g, 48,1 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió metóxido de sodio (que se preparó añadiendo NaOH (3,85 g, 96,2 mmol) a una disolución helada de MeOH (60 ml) y con agitación durante 30 min) gota a gota a la mezcla. Tras agitar a temperatura ambiente durante 18 h, se añadió agua. Se retiró el tolueno a presión reducida y se extrajo este compuesto con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de Et_2O a MeOH al 5 %/ Et_2O para proporcionar el compuesto del título (5,13 g, 72 %) como un aceite. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,08 (d, $J = 6,0$ Hz, 3 H), 1,90-2,03 (m, 2 H), 2,36-2,44 (m, 1 H), 2,57 (dd, $J = 11,7, 2,1$ Hz, 1 H), 3,05 (d, $J = 13,2$ Hz, 1 H), 3,31-3,64 (m, 4 H), 3,77 (dd, $J = 11,7, 3,3$ Hz, 1 H), 4,14 (d, $J = 13,2$ Hz, 1 H), 7,23-7,34 (m, 5 H).

40 Parte C. Preparación de (2R,5R)-2-(hidroximetil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo.



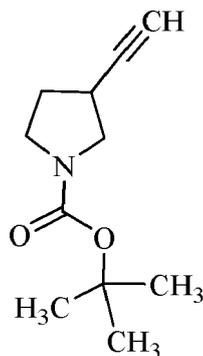
Se disolvió (2*R*,5*R*)-4-bencil-5-metilmorfolin-2-il)metanol (5,10 g, 23,0 mmol) en MeOH, y se burbujeó N₂ a través de la disolución resultante. Entonces se añadió Boc₂O (5,03 g, 23,0 mmol), seguido por Pd(OH)₂ (2,55 g). Tras agitar durante 18 h bajo 1,01 bar de H₂, se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas del 70 % al 80 % de EtOAc y hexanos para producir el compuesto del título (3,20 g, 60 %) como un aceite. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,39 (s, 9 H), 3,19-3,58 (m, 5 H), 3,60-3,74 (m, 2 H), 3,81-3,90 (m, 1 H), 4,69 (dd, *J* = 6,0, 4,5 Hz, 1 H). EM (ESI) *m/z* 132,3 [M+H-Boc]⁺.

Ejemplo 10. Preparación de (2*R*,5*S*)-2-(hidroximetil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo.



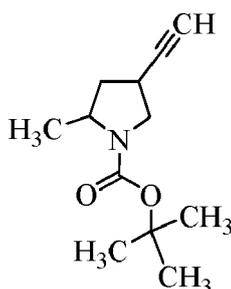
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 8. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,22 (d, *J* = 6,86 Hz, 3 H), 1,46 (s, 9 H), 1,89 - 1,95 (m, 1 H), 2,83 - 3,00 (m, 1 H), 3,38 - 4,04 (m, 7 H).

Ejemplo 11. 3-Etínilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

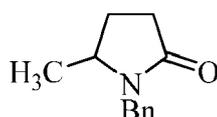


Este compuesto se sintetizó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 6, parte D y partiendo de material de partida disponible comercialmente. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45 (s, 9 H), 1,85 - 2,00 (m, 1 H), 2,08 - 2,20 (m, 2 H), 2,87 - 3,00 (m, 1 H), 3,21 - 3,38 (m, 2 H), 3,40 - 3,69 (m, 2 H); EM (ESI) *m/z* 96,15 [M-Boc+H]⁺.

Ejemplo 12. 4-Etínil-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

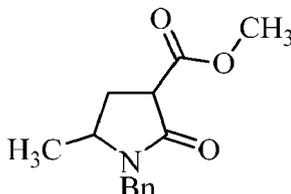


Parte A. Preparación de 1-bencil-5-metilpirrolidin-2-ona.



5 Se añadió hidruro de sodio (suspensión en aceite mineral al 60 %) (2,54 g, 63,6 mmol) a una disolución de 5-metilpirrolidin-2-ona (4,2 g, 42,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (27 ml) a 0 °C. Entonces se añadió bromuro de bencilo (6,05 ml, 50,8 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 16 h, mientras se dejaba que la temperatura se elevara desde 0 °C hasta temperatura ambiente. Entonces se añadió lentamente una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo el producto con acetato de etilo (3 × 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una disolución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice de 100 g usando un gradiente del 5 al 75 % de EtOAc en hexanos para proporcionar 1-bencil-5-metilpirrolidin-2-ona (6,88 g, 86 %) como un aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,16 (d, *J* = 6,25 Hz, 3 H), 1,53 - 1,64 (m, 1 H), 2,04 - 2,21 (m, 1 H), 2,34 - 2,56 (m, 2 H), 3,46 - 3,58 (m, 1 H), 3,98 (d, *J* = 15,02 Hz, 1 H), 4,97 (d, *J* = 15,02 Hz, 1 H), 7,21 - 7,35 (m, 5 H).

20 Parte B. Preparación de 1-bencil-5-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo.



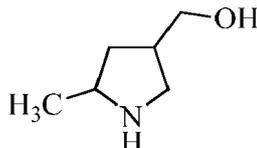
25 Se añadió lentamente *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos) (29 ml, 72,7 mmol) a una disolución de diisopropilamina (10,7 ml, 76,3 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) enfriado usando un baño de hielo para mantener la temperatura interna por debajo de 10 °C. Se enfrió la mezcla resultante hasta -78 °C y se añadió una disolución de 1-bencil-5-metilpirrolidin-2-ona (6,88 g, 36,4 mmol) en tetrahidrofurano (46 ml) a una tasa tal para mantener la temperatura interna por debajo de -65 °C. Tras el final de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C 0,5 h. Entonces se añadió carbonato de dimetilo (6,13 ml, 72,7 mmol) y se agitó la mezcla a -78 °C, 0,25 h. Entonces se retiró el baño frío y se calentó gradualmente la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura, 16 h. Se añadió una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (100 ml) y se extrajo el producto con acetato de etilo (3 × 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (150 ml) y luego con salmuera (150 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente del 10 al 60 % de EtOAc en hexanos para facilitar 1-bencil-5-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo (6,85 g, 76 %) como un aceite y como una mezcla de diastereoisómeros. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,16 y 1,25 (2 d, *J* = 6,37 y 6,25 Hz, 3 H), 1,79 - 1,89 (m, 0,5 H), 1,97 - 2,08 (m, 0,5 H), 2,34 - 2,54 (m, 1 H), 3,45 - 3,74 (m, 2 H), 3,79 y 3,81 (2 s, 3 H), 4,01 (dd, *J* = 14,99, 9,43 Hz, 1 H), 4,99 (dd, *J* = 15,01, 11,63 Hz, 1 H), 7,21 - 7,36 (m, 5 H).

40 Parte C. Preparación de (1-bencil-5-metilpirrolidin-3-il)metanol.



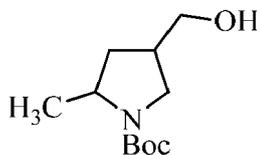
Se añadió cuidadosamente hidruro de aluminio y litio (3,89 g, 0,10 mol) a tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a 0 °C. Entonces se añadió una disolución de 1-bencil-5-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo (6,85 g, 27,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (39 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente 16 h, entonces se enfrió hasta 0 °C y se añadió agua (4 ml) muy lentamente, seguido por una disolución acuosa al 15 % de hidróxido de sodio (4 ml) y de nuevo agua (12 ml). Se agitó la suspensión resultante a 0 °C, 1 h y entonces se añadió sulfato de magnesio. Se agitó la suspensión a 0 °C, 0,25 h y se filtró sobre un lecho de tierra de diatomeas. Se lavó la torta de filtración con acetato de etilo y se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar (1-bencil-5-metilpirrolidin-3-il)metanol (5,53 g, 97 %) como un aceite. Se usó el producto resultante en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Parte D. Preparación de (5-metilpirrolidin-3-il)metanol.



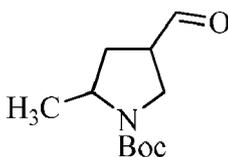
Se colocó una disolución de (1-bencil-5-metilpirrolidin-3-il)metanol (5,53 g, 26,9 mmol) en etanol (192 ml) a vacío y se rellenó con nitrógeno tres veces. Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (al 20 % en peso, al 50 % en húmedo) (1,89 g). Se burbujeó hidrógeno en la suspensión 0,25 h. Se agitó la mezcla resultante bajo 1,01 bar de hidrógeno 16 h a temperatura ambiente. Entonces se filtró la mezcla sobre un lecho de tierra de diatomeas. Se lavó la torta de filtración con etanol y se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar (5-metilpirrolidin-3-il)metanol (3,16 g, cuant., mezcla de diastereoisómeros) como un aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 0,96 - 1,06 (m, 0,5 H), 1,14 y 1,18 (2 d, J = 6,35 y 6,19 Hz, 3 H), 1,37 - 1,47 (m, 0,5 H), 1,65 - 1,74 (m, 0,5 H), 2,00 - 2,15 (m, 3 H), 2,27 - 2,43 (m, 1 H), 2,63 (dd, J = 10,90, 6,50 Hz, 0,5 H), 2,86 - 3,00 (m, 1 H), 3,06 - 3,24 (m, 1 H), 3,48 - 3,66 (m, 2 H).

Parte E. 4-(Hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.



Se añadieron carbonato de potasio (19 g, 0,14 mol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,99 g, 27,4 mmol) a una disolución de (5-metilpirrolidin-3-il)metanol (3,16 g, 27,4 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y agua (30 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente 16 h y luego se añadió agua (50 ml). Se extrajo el producto con acetato de etilo (3 × 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice de 100 g usando un gradiente del 10 al 70 % de EtOAc en hexanos para facilitar 4-(hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,38 g, 74 %, mezcla de diaestereoisómeros). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,14 - 1,28 (m, 3 H), 1,30 - 1,70 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,71 - 1,88 (m, 0,5 H), 2,17 - 2,35 (m, 1 H), 2,42 - 2,57 (m, 0,5 H), 3,00 (dd, J = 10,97, 8,94 Hz, 0,5 H), 3,05 - 3,20 (m, 0,5 H), 3,50 (dd, J = 10,98, 7,64 Hz, 0,5 H), 3,55 - 4,05 (m, 3,5 H).

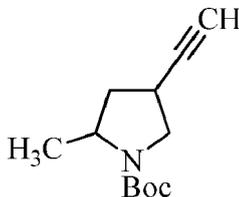
Parte F. 4-Formil-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.



Se añadió peryodinano de Dess-Martin (4,23 g, 10,2 mmol) a una suspensión de 4-(hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2 g, 9,29 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (1,17 g, 13,9 mmol) en diclorometano (23 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente 2 h y entonces se añadieron una disolución acuosa al 10 % de tiosulfato de sodio (50 ml) y una disolución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio (25 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente 16 h. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (1 × 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-formil-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,09 g, cuant., mezcla de diastereoisómeros) como un aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,13 - 1,22 (m, 3 H), 1,46 (s, 9 H), 1,71 - 1,81 (m, 0,5 H), 1,86 - 1,96 (m, 0,5 H), 2,15 - 2,40 (m, 1 H), 2,88 - 2,98 (m, 0,5 H), 3,00 - 3,13

(m, 0,5 H), 3,48 - 3,58 (m, 0,5 H), 3,60 - 3,75 (m, 1,5 H), 3,85 - 4,05 (m, 1 H) 9,65 y 9,73 (2 d, $J = 2,14$ y $1,51$ Hz, 1 H).

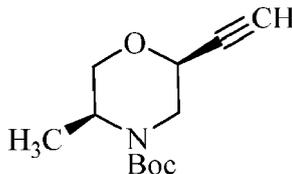
5 Parte H. 4-Etinil-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.



10 Se añadió carbonato de potasio (2,6 g, 18,8 mmol) a una disolución de 4-formil-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 9,38 mol) en acetonitrilo (25 ml) y metanol (5 ml). Entonces se añadió (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (2,16 g, 11,3 mmol) gota a gota. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 16 h y entonces se concentró a presión reducida. Se añadió una disolución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio (25 ml) al residuo en bruto. Se extrajo el producto con acetato de etilo (3 × 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente del 0 al 30 % de EtOAc en heptanos para producir 4-etinil-2-

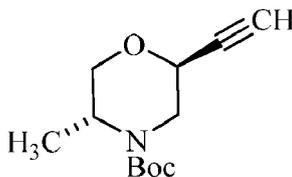
15 metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,31 g, 67 %, mezcla de diastereoisómeros) como un aceite. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,16 (d, $J = 6,21$ Hz, 1,5 H), 1,31 (s a, 1,5 H), 1,46 (s, 9 H), 1,60 - 1,72 (m, 0,5 H), 1,85 (ddd, $J = 12,25, 6,41, 2,53$ Hz, 0,5 H), 2,03 - 2,18 (m, 0,5 H), 2,10 (dd, $J = 5,13, 2,38$ Hz, 1 H), 2,36 - 2,45 (m, 0,5 H), 2,76 - 2,88 (m, 0,5 H), 2,96 - 3,08 (m, 0,5 H), 3,24 (dd, $J = 10,85, 8,70$ Hz, 0,5 H), 3,28 - 3,40 (m, 0,5 H), 3,59 - 3,67 (m, 0,5 H), 3,74 - 4,06 (m, 1,5 H); EM (ESI) m/z calculado para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}$ 110,10 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$, hallado 110,11.

20 Ejemplo 13. (2*S*,5*R*)-2-etinil-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo.



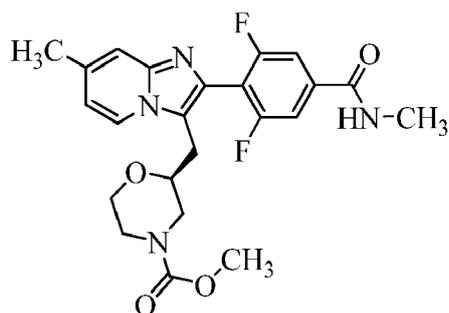
25 Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 6, parte D. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,24 (d, $J = 6,64$ Hz, 3 H), 1,46 (s, 9 H), 2,50 (s, 1 H), 3,09 (t, $J = 11,82$ Hz, 1 H), 3,66 (q, $J = 12,23$ Hz, 2 H), 3,85 - 3,99 (m, 1 H), 4,08 (d, $J = 7,82$ Hz, 2 H); EM (ESI) m/z 126,19 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

30 Ejemplo 14. (2*S*,5*S*)-2-etinil-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo.

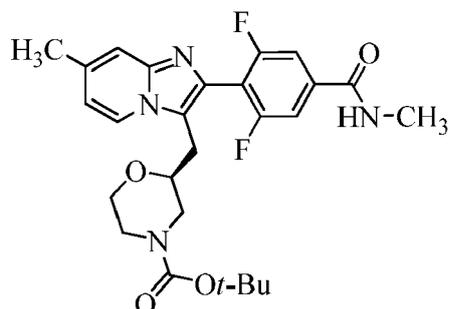


35 Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 6, parte D. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,24 (d, $J = 7,01$ Hz, 3 H), 1,47 (s, 9 H), 2,42 (s, 1 H), 3,29 - 3,46 (m, 2 H), 3,88 (d, $J = 13,21$ Hz, 1 H), 4,11 - 4,23 (m, 2 H), 4,55 (s, 1 H); EM (ESI) m/z 126,21 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 15. Preparación de (S)-2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoyl)fenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)morfolin-4-carboxilato de metilo.

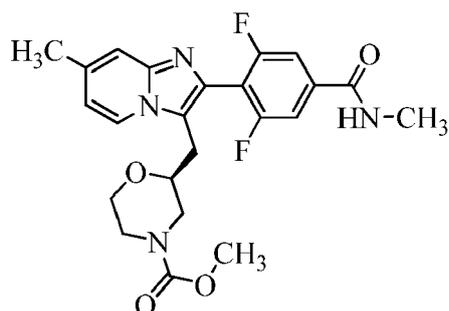


5 Parte A. Preparación de (S)-2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoil)fenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo. También ilustra las condiciones de ciclación generales 1.



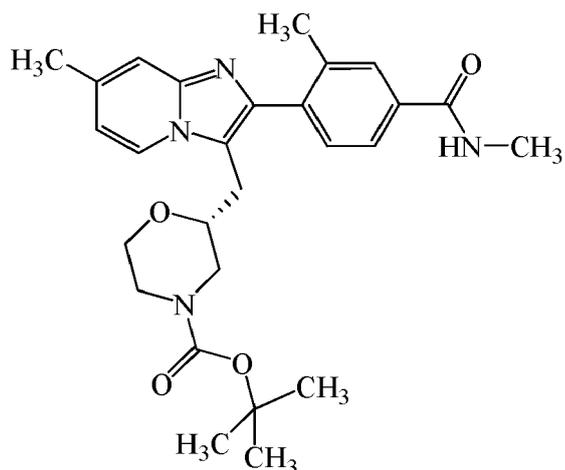
10 Se cargó una mezcla de 4-metilpiridin-2-amina (5,41 g, 0,050 mol), 3,5-difluoro-4-formil-N-metilbenzamida (9,96 g, 0,050 mol), (S)-2-etinilmorfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (10,57 g, 0,050 mol), cloruro de cobre (I) (1,49 g, 0,015 mol), bis(trifluorometilsulfonilo)cobre (5,42 g, 0,015 mol) y tolueno (120 ml) en un reactor con camisa de 250 ml bajo N₂. Se aplicó calentamiento y la temperatura alcanzó 85 °C en 5 min. Entonces se añadió N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) y se agitó la mezcla resultante a 85 °C durante 5 h. Entonces se enfrió la mezcla resultante hasta 20 °C y se mantuvo durante la noche a esta temperatura. Se separó la fase de tolueno mediante decantación de un residuo sólido y entonces se concentró a presión reducida. Se mezcló el residuo resultante con el residuo sólido aislado de la decantación y se disolvieron los sólidos combinados en diclorometano (300 ml). Se añadió una disolución de sulfuro de sodio en agua (18 % p/p) a la disolución orgánica y se agitó la mezcla durante 15 min. Entonces se filtró la mezcla entonces sobre un lecho de tierra de diatomeas y se lavó la torta con diclorometano (2 × 160 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (100 ml). Se concentraron las fases orgánicas combinadas a presión reducida. Se disolvió el residuo con acetato de etilo (500 ml), se combinó sobre gel de sílice (50 g), se agitó durante 30 min y entonces se filtró sobre un lecho de tierra de diatomeas. Se concentró la disolución a presión reducida y se disolvió el residuo con diclorometano (300 ml). Se añadió gel de sílice (32,5 g) y se concentró la mezcla hasta la sequedad a presión reducida. Se empaquetó el material en bruto absorbido previamente sobre una columna de sílice en seco (80 g) y se eluyó con acetato de etilo-heptano 50-50 v/v para dar 13,7 g de un material de residuo que entonces se trituró en una mezcla de acetato de etilo-heptano 30-70 v/v. Se recogió el sólido mediante filtración, se lavó la torta de filtración con acetato de etilo-heptano 30-70 v/v y se secó el sólido resultante a vacío mecánico para producir (S)-2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoil)fenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanco (11,0 g, 44 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35 (s, 9 H), 2,36 - 2,81 (m, 5 H), 2,85 (d, *J* = 4,46 Hz, 3 H), 3,06 (d, *J* = 6,12 Hz, 2 H), 3,24 (t, *J* = 10,93 Hz, 1 H), 3,43 - 3,50 (m, 1 H), 3,56 - 3,72 (m, 3 H), 6,85 (d, *J* = 6,84 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,68 (d, *J* = 7,89 Hz, 2 H), 8,44 (d, *J* = 6,84 Hz, 1 H), 8,72 (s, 1 H); EM (ESI) *m/z* 501,16 [M+H]⁺. Para comentarios adicionales relacionados con este método, véase Chernyak, N, *et al.*, "General and Efficient Cooper-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction towards Imidazoheterocycles. One-Pot Synthesis of Alpidem and Zolpidem," *Angewandte Chemie*, vol. 49(15), págs. 2743-2746 (Int'l Ed. 2010).

35 Parte B. Preparación de (S)-2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoil)fenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)morfolin-4-carboxilato de metilo.



5 A una disolución de (S)-2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoil)fenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)morfolin-4-
 carboxilato de *terc*-butilo (41,0 g, 0,082 mol) en metanol (330 ml) se le añadió una disolución de cloruro de hidrógeno
 3 N en metanol (273 ml, 0,819 mol) a lo largo de 15 min a 20 °C-25 °C. Se calentó la mezcla resultante hasta 40 °C-
 45 °C y se agitó durante 1 h. Entonces se enfrió la mezcla resultante hasta 20 °C y se concentró a presión reducida.
 Se disolvió el residuo con diclorometano (410 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (26,5 g, 0,205 mol). Entonces
 10 se añadió cloroforniato de metilo (9,3 g, 0,098 mol) gota a gota a 20 °C seguido por N,N-diisopropiletilamina
 adicional (5,3 g, 0,040 mol). Tras agitar durante 16 h, se lavó la fase orgánica con agua (100 ml). Se extrajo la fase
 acuosa con diclorometano (50 ml), entonces se lavaron las fases orgánicas combinadas con hidrogenocarbonato de
 potasio acuoso al 20 % p/p y se concentraron a presión reducida. Se recrystalizó el residuo en acetato de etilo
 (860 ml) con una etapa de filtración en caliente para retirar el material insoluble. Se recogió el precipitado mediante
 15 filtración y se aclaró la torta con acetato de etilo (2 × 40 ml) y entonces se secó a vacío mecánico a 50 °C para
 producir el compuesto del título como un solvato de acetato de etilo (sólido blanco, 31,8 g). Se retiró el acetato de
 etilo tal como sigue: se disolvió el material en agua (320 ml) mediante la adición gradual de ácido clorhídrico 3 N
 (22,5 ml) y se filtró la disolución resultante sobre un papel de filtro para retirar el material insoluble. Se retiró el
 acetato de etilo mediante evaporación a presión reducida hasta que se habían recogido aproximadamente 75 ml del
 acetato de etilo-agua mezclados en el dispositivo de recogida. Se añadió agua (75 ml) para reemplazar el volumen
 20 destilado. Se transfirió la disolución a un matraz de fondo redondo equipado con agitación mecánica y se ajustó
 gradualmente el pH a 8,5 mediante una adición lenta de hidrogenocarbonato de potasio acuoso al 20 % p/p (135 ml).
 Se agitó la suspensión resultante durante la noche a 20 °C-25 °C. Se recogió el producto mediante filtración y se
 lavó la torta con agua (30 ml) y entonces se secó en un horno de vacío para producir (S)-2-((2-(2,6-difluoro-4-
 (metilcarbamoil)fenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)morfolin-4-carboxilato de metilo (25,25 g, 67 %) como un
 25 sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,39 (s, 3 H), 2,85 (s, 4 H), 3,07 (s a, 2 H), 3,25 (m, 1 H), 3,45 - 3,79 (m,
 8 H), 6,85 (s a, 1 H), 7,37 (s a, 1 H), 7,68 (s a, 2 H), 8,45 (s a, 1 H), 8,72 (s a, 1 H); EMAR *m/z* calc. para
 C₂₃H₂₅F₂N₄O₄ 459,1838 [M+H]⁺, hallado 459,1844.

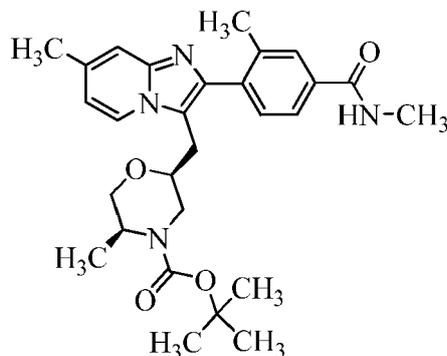
30 Ejemplo 15B. Preparación de (R)-2-((7-metil-2-(2-metil-4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)morfolin-4-
 carboxilato de *terc*-butilo. Ilustra las condiciones de ciclación generales 2.



35 Se cargó un vial de microondas de 0,5-2,0 ml con 4-metilpiridin-2-amina (1 eq.), 4-formil-N,3-dimetilbenzamida
 (1,05 eq.), (R)-2-etinilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (1 eq.), cloruro de cobre (I) (0,05 eq.),
 bis(trifluorometilsulfonilo)cobre (0,05) y tolueno (4 ml). Se purgó la mezcla resultante durante 5 min con N₂. Se
 agitó la mezcla resultante a 140 °C con irradiación de microondas durante 45 min. Se disolvió la mezcla resultante
 en EtOAc y se filtró usando papel de filtro estriado. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo
 mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo a del 2 % al 20 % en metanol para
 proporcionar (R)-2-((7-metil-2-(2-metil-4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)morfolin-4-carboxilato de

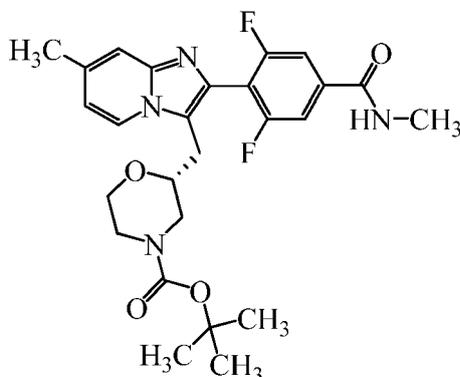
tert-butilo (30,3 %) como un aceite. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,32 - 1,48 (m, 10 H), 2,24 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,46 - 2,59 (m, 1 H), 2,70 - 2,91 (m, 1 H), 2,95 (s, 3 H), 2,98 - 3,10 (m, 2 H), 3,43 - 3,58 (m, 1 H), 3,60 - 3,79 (m, 3 H), 6,88 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H), 7,04 (s. a., 1 H), 7,40 (d, $J = 7,42$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 7,42$ Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,37 (d, $J = 5,47$ Hz, 1 H). EM(ESI) m/z 479,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 15C. Preparación de (S)-2-((7-metil-2-(2-metil-4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo. También ilustra las condiciones de ciclación generales 3.



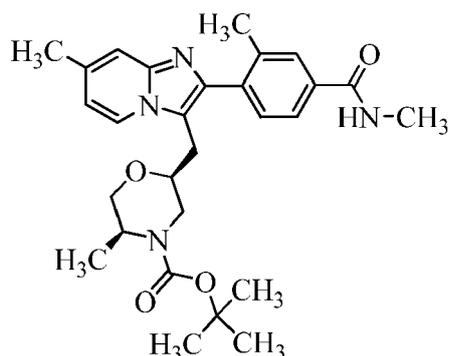
10 Se agitó una mezcla de 4-metilpiridin-2-amina (1 eq.), cloruro de cobre (I) (0,05 eq.), bis(trifluorometilsulfonilo)cobre (0,05 eq.) y 4-formil-N,3-dimetilbenzamida (1 eq.) bajo N_2 a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadieron tolueno desgasificado (2 ml), (S)-2-etinilmorfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 eq.), y se agitó la mezcla resultante a 120°C durante 17 h. Se enfrió la mezcla resultante hasta ta, se concentró a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol a del 1 % al 10 % en acetato de etilo para proporcionar (S)-2-((7-metil-2-(2-metil-4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (174 mg, 56,2 %) como un aceite. EM (ESI) m/z 479,58 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 15D. Preparación de (R)-2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoil)fenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo. También ilustra las condiciones de ciclación generales 4.



20 Se agitó una mezcla de 4-metilpiridin-2-amina (1 eq.), 3,5-difluoro-4-formil-N-metilbenzamida (1 eq.), (R)-2-etinilmorfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (1 eq.), cloruro de cobre (I) (0,03 eq.) y bis(trifluorometilsulfonilo)cobre (0,03 eq.) bajo N_2 en tolueno (4 ml) y DMA (0,1 ml) a temperatura ambiente durante 5 min. Se agitó la mezcla resultante a 85°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla resultante hasta ta, se concentró a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol a del 2 % al 10 % en acetato de etilo para proporcionar (R)-2-((2-(2,6-difluoro-4-(metilcarbamoil)fenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (65,5 %) como un aceite. EM (ESI) m/z 501,77 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 15E. Preparación de (2S,5S)-5-metil-2-((7-metil-2-(2-metil-4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo. También ilustra las condiciones de ciclación generales 5.



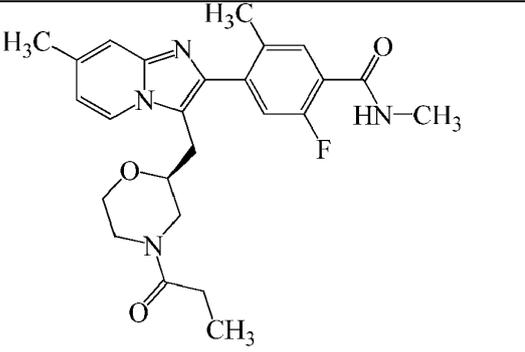
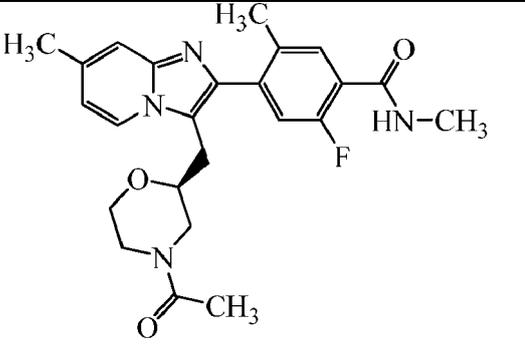
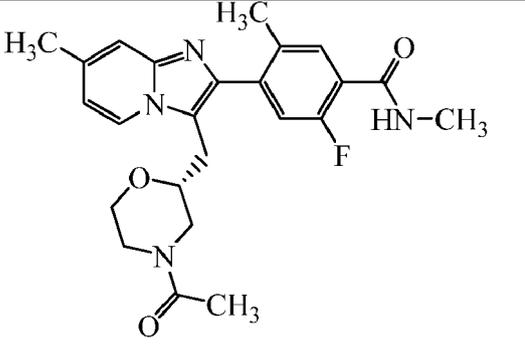
Se añadieron 4-metilpiridin-2-amina (0,14 g, 1,26 mmol), 4-formil-*N*,3-dimetilbenzamida (0,22 g, 1,26 mmol), (2*S*,5*S*)-2-etinil-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (0,28 g, 1,26 mmol) y cloruro de cobre (I) (62 mg, 0,63 mmol) a un matraz de fondo redondo. Entonces se añadieron tolueno (10 ml) y *N,N*-dimetilacetamida (5 gotas). Se colocó el matraz a vacío y luego se rellenó con N₂ tres veces. Se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante 16 h y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Después, se añadieron etanol y gel de sílice a la mezcla, que entonces se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de gel de sílice de 50 g eluyendo usando acetato de etilo del 50 % al 100 % en hexanos como eluyente, seguido por metanol a del 0 % al 20 % en acetato de etilo, para proporcionar (2*S*,5*S*)-5-metil-2-((7-metil-2-(2-metil-4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (0,37 g, 60 %) como un aceite que se usó sin purificación adicional.

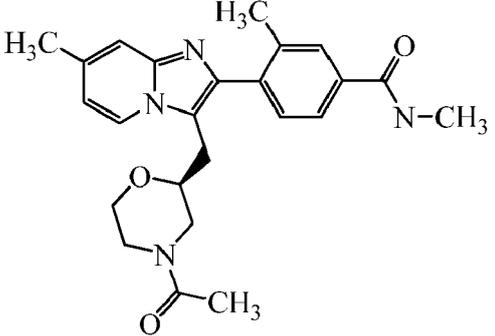
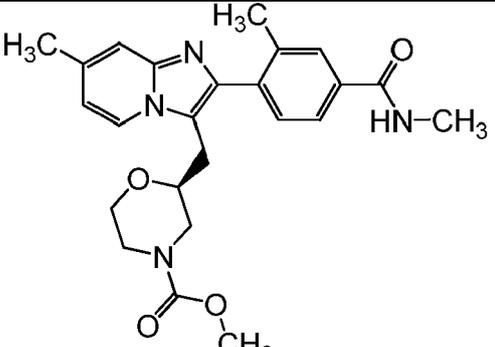
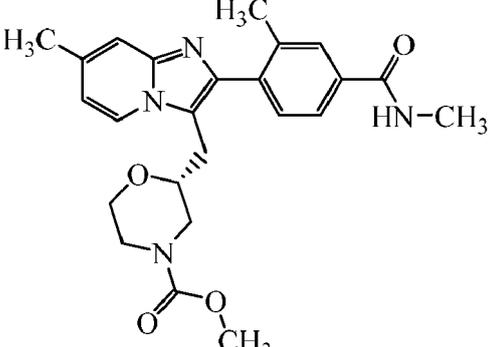
Los compuestos de los ejemplos 16-44 en la siguiente tabla 1 se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos 15, 15B, 15C, 15D y 15E usando materiales de partida correspondientes y una de las condiciones de ciclación generales tal como se indica a continuación.

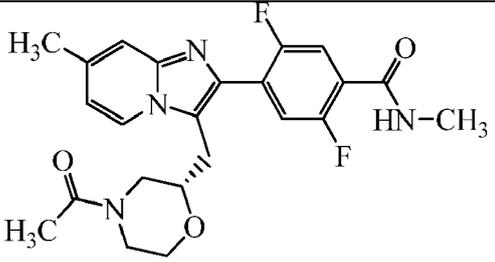
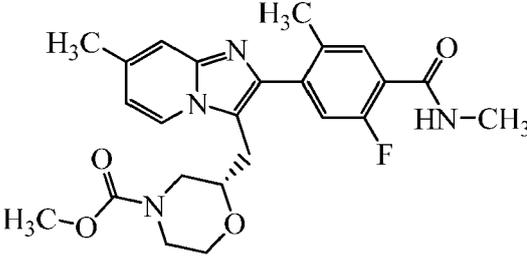
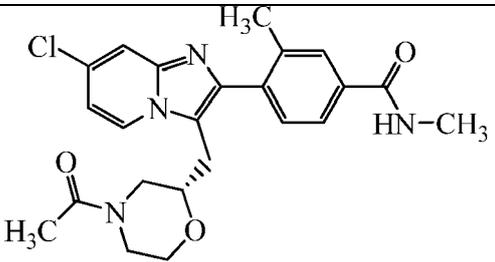
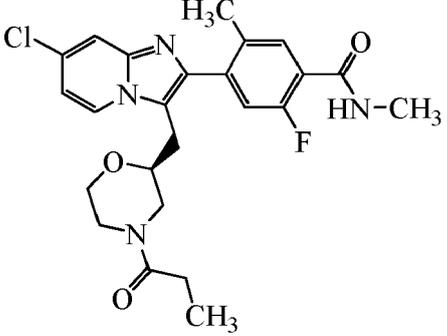
TABLA 1

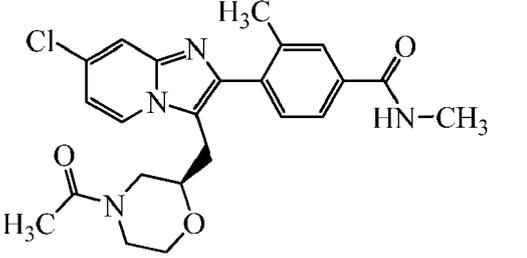
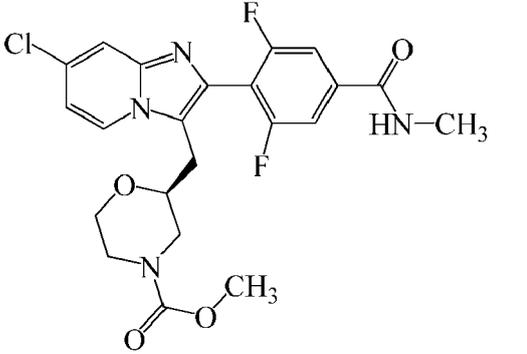
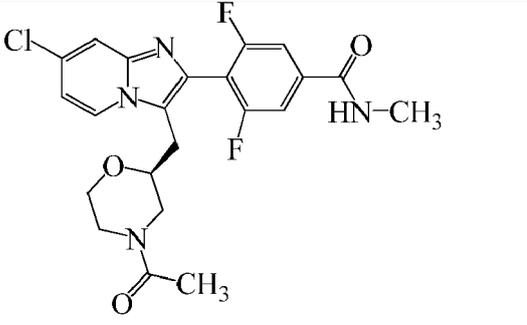
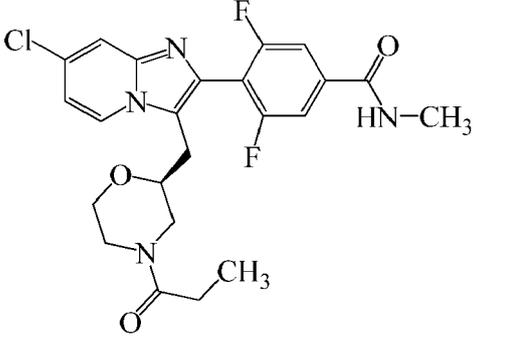
EJEMPLOS 18-46

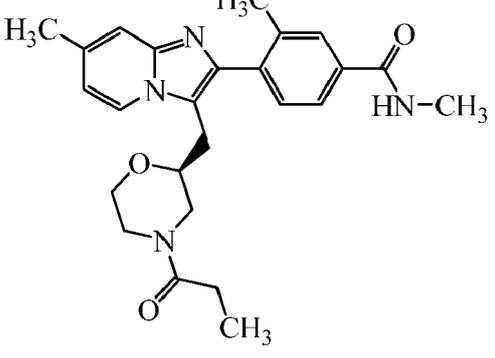
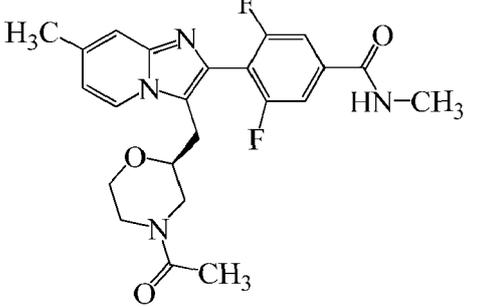
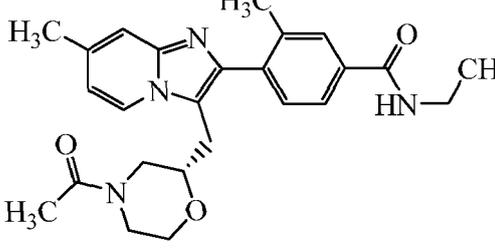
Ej	Estructura del compuesto	Procedimiento de ciclación	LC-EM (TR, m/z) ¹	¹ H RMN
16		1	EMAR (ESI) m/z calc. para C ₂₄ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₃ 457,2046 [M+H] ⁺ , hallado 457,2042.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,04 (dt, $J = 9,77, 7,42$ Hz, 3 H), 2,20 - 2,43 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,60-2,90 (m, 1H), 2,95 (s, 3 H), 3,05 - 3,18 (m, 3 H), 3,25-3,45 (m, 2H), 3,47 - 3,64 (m, 1 H), 3,70 (t, $J = 12,11$ Hz, 1 H), 3,75 - 3,85 (m, 1 H), 4,18 - 4,31 (m, 1 H), 6,87 (td, $J = 4,69, 2,34$ Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,59 (dd, $J = 8,20, 5,86$ Hz, 2 H), 8,36 - 8,46 (m, 1 H).

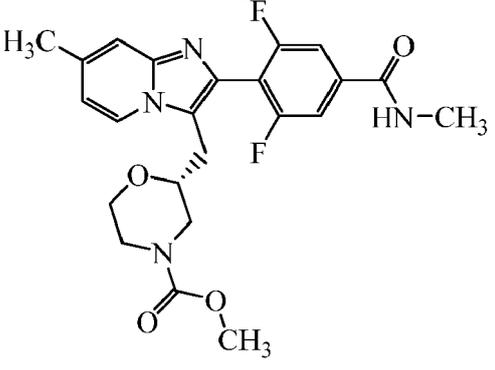
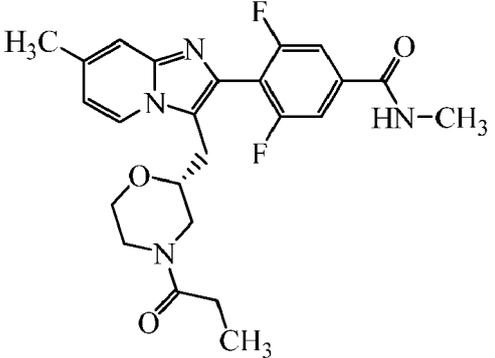
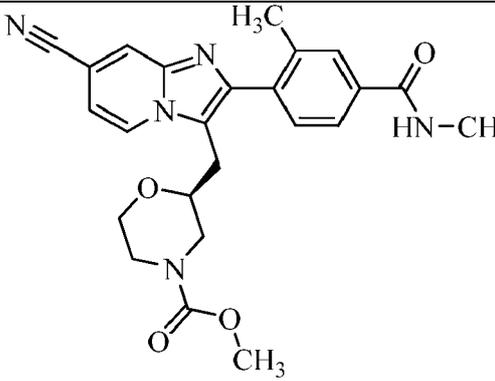
17		2	EMAR <i>m/z</i> calc. para C ₂₅ H ₃₀ FN ₄ O ₃ 453,2301 [M+H] ⁺ , hallado 453,2296.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,88 - 0,99 (m, 3 H), 2,12 - 2,35 (m, 5 H), 2,38 (s, 3 H), 2,53 - 2,64 (m, 1 H), 2,79 (d, <i>J</i> = 4,30 Hz, 3 H), 2,92 - 3,13 (m, 2 H), 3,14 - 3,30 (m, 2 H), 3,40-3,65 (m, 2 H), 3,67 - 3,84 (m, 1 H), 4,02 - 4,21 (m, 1 H), 6,77 - 6,88 (m, 1 H), 7,23 - 7,40 (m, 2 H), 7,54 (d, <i>J</i> = 7,42 Hz, 1 H), 8,27 (s. a., 1 H), 8,43 (dd, <i>J</i> = 17,38, 7,23 Hz, 1 H).
18		2	EMAR <i>m/z</i> calc. para C ₂₄ H ₂₈ FN ₄ O ₃ 439,214 [M+H] ⁺ , hallado 439,2143.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,05 (2 s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,41 (dd, <i>J</i> = 12,89, 10,94 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,70 (d, <i>J</i> = 3,52 Hz, 1 H), 3,03 - 3,10 (m, 3 H), 3,12 - 3,24 (m, 2 H), 3,34 - 3,45 (m, 1 H), 3,48 - 3,61 (m, 2 H), 3,62 - 3,86 (m, 1 H), 4,13 - 4,32 (m, 1 H), 6,87 (dt, <i>J</i> = 7,13, 1,90 Hz, 1 H), 7,16 - 7,29 (m, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 1 H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 7,62, 3,71 Hz, 1 H), 8,37 (dd, <i>J</i> = 15,23, 7,03 Hz, 1 H).
19		2	EMAR <i>m/z</i> calc. para C ₂₄ H ₂₈ FN ₄ O ₃ 439,214 [M+H] ⁺ , hallado 439,2142.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,05 (2 s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,41 (dd, <i>J</i> = 12,89, 10,94 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,70 (d, <i>J</i> = 3,52 Hz, 1 H), 3,03 - 3,10 (m, 3 H), 3,12 - 3,24 (m, 2 H), 3,34 - 3,45 (m, 1 H), 3,48 - 3,61 (m, 2 H), 3,62 - 3,86 (m, 1 H), 4,13 - 4,32 (m, 1 H), 6,87 (dt, <i>J</i> = 7,13, 1,90 Hz, 1 H), 7,16 - 7,29 (m, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 1 H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 7,62, 3,71 Hz, 1 H), 8,37 (dd, <i>J</i> = 15,23, 7,03 Hz, 1 H).

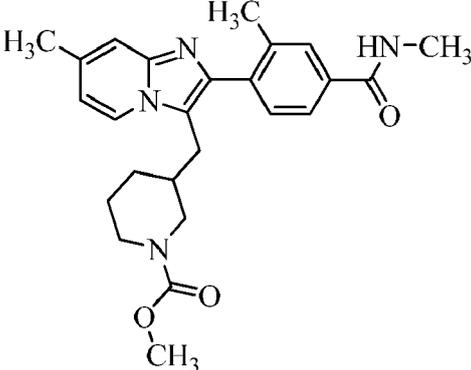
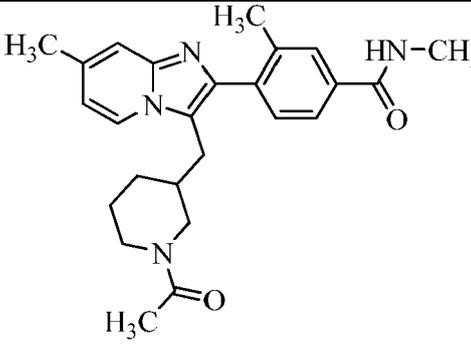
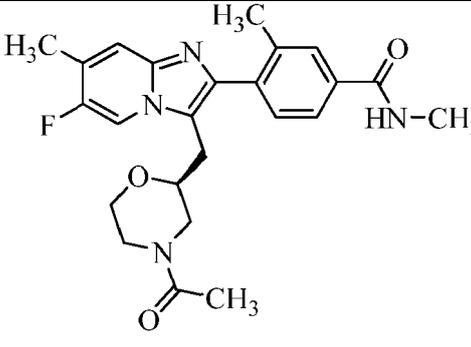
20	 <p>CFS, fase estacionaria quiral: Se analizó el producto mediante CFS quiral (detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: EtOH al 30 % con DMEA al 0,1 %, CO₂ supercrítico) en Lux Amilosa-2, 4,6 × 250 mm, tamaño de partícula de 5 μm, dando una pureza enantiomérica del 100 %, T_R 8,24 min.</p>	3	EMAR <i>m/z</i> calc. para C ₂₄ H ₂₉ N ₄ O ₃ 421,2234 [M+H] ⁺ , hallado 421,224.	¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 2,02 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,38 (dd, <i>J</i> = 13,09, 10,74 Hz, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,60 - 2,74 (m, 1 H), 2,84 - 2,95 (m, 3 H), 3,03 - 3,10 (m, 2 H), 3,10 - 3,22 (m, 1 H), 3,59 - 3,70 (m, 2 H), 3,81 (dd, <i>J</i> = 11,91, 3,32 Hz, 1 H), 4,21 (d, <i>J</i> = 13,28 Hz, 1 H), 6,86 (d, <i>J</i> = 7,03 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,40 - 7,51 (m, 1 H), 7,66 - 7,76 (m, 1 H), 7,79 (s. a., 1 H), 8,37 (dd, <i>J</i> = 12,11, 7,03 Hz, 1 H).
21	 <p>Se analizó el producto mediante CFS quiral (detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: iPrOH al 35 % con DMEA al 0,1 %, CO₂ supercrítico) en Lux Amilosa-2, 4,6 × 250 mm, tamaño de partícula de 5 μm, dando una pureza enantiomérica del 100 %, T_R 10,24 min.</p>	3	EMAR <i>m/z</i> calc. para C ₂₄ H ₂₉ N ₄ O ₄ 437,2183 [M+H] ⁺ , hallado 437,2177.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,41 - 2,48 (m, 1 H), 2,80 (d, <i>J</i> = 4,30 Hz, 4 H), 3,02 (d, <i>J</i> = 6,64 Hz, 2 H), 3,25 (td, <i>J</i> = 11,72, 2,73 Hz, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 3,44 - 3,53 (m, 1 H), 3,58 - 3,76 (m, 3 H), 6,80 (dd, <i>J</i> = 7,23, 1,76 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,20 Hz, 1 H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 7,81, 1,56 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 8,39 (d, <i>J</i> = 7,03 Hz, 1 H), 8,46 (d, <i>J</i> = 4,69 Hz, 1 H).
22	 <p>Se analizó el producto mediante CFS quiral (detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: iPrOH al 35 % con DMEA al 0,1 %, CO₂ supercrítico) en Lux Amilosa-2, 4,6 × 250 mm, tamaño de partícula de 5 μm, dando una pureza enantiomérica del 95,244 %, T_R 13,96 min.</p>	3	EMAR <i>m/z</i> calc. para C ₂₄ H ₂₉ N ₄ O ₄ 437,2183 [M+H] ⁺ , hallado 437,2177.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,80 (d, <i>J</i> = 4,30 Hz, 4 H), 3,02 (d, <i>J</i> = 6,64 Hz, 2 H), 3,17 - 3,30 (m, 1 H), 3,42 - 3,58 (m, 5 H), 3,59 - 3,75 (m, 3 H), 6,80 (dd, <i>J</i> = 7,23, 1,76 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,81 Hz, 1 H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 7,81, 1,56 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 8,39 (d, <i>J</i> = 7,03 Hz, 1 H), 8,46 (d, <i>J</i> = 4,30 Hz, 1 H).

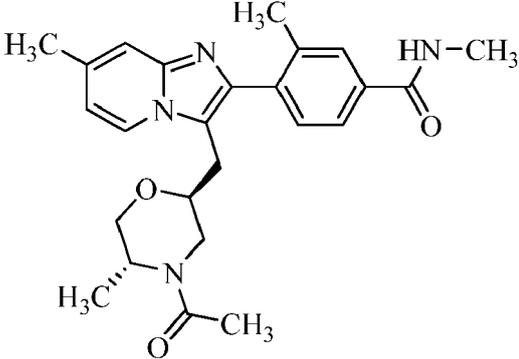
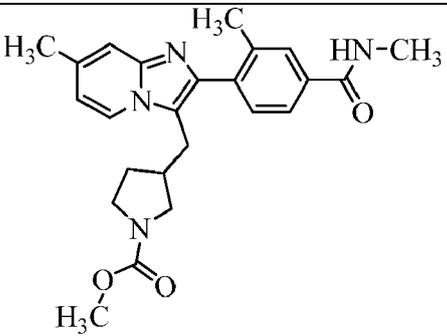
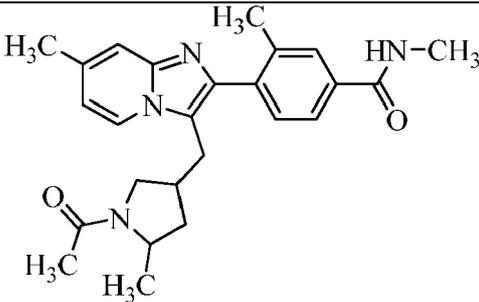
23		3	EMAR <i>m/z</i> calc. para C ₂₃ H ₂₅ F ₂ N ₄ O ₃ 443,1889 [M+H] ⁺ , hallado 443,1897.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,06 (d, <i>J</i> = 1,56 Hz, 3 H), 2,39 - 2,77 (m, 4 H), 2,90 - 3,05 (m, 3 H), 3,10 - 3,25 (m, 3 H), 3,36 - 3,46 (m, 1 H), 3,54 - 3,89 (m, 3 H), 4,20 - 4,37 (m, 1 H), 6,86 (d, <i>J</i> = 7,03 Hz, 1 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 8,42 (dd, <i>J</i> = 14,06, 7,03 Hz, 1 H).
24		3	EMAR <i>m/z</i> calc. para C ₂₄ H ₂₈ FN ₄ O ₄ 455,2089 [M+ H] ⁺ , hallado 455,2092.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,21 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,75 - 2,96 (m, 5 H), 3,02 (d, <i>J</i> = 6,25 Hz, 2 H), 3,34 (s. a., 1 H), 3,52 (s. a., 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,76 (d, <i>J</i> = 11,72 Hz, 3 H), 6,83 (d, <i>J</i> = 6,64 Hz, 1 H), 7,21 (d, <i>J</i> = 10,94 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,03 Hz, 1 H), 8,31 (d, <i>J</i> = 7,03 Hz, 1 H).
25		3	EMAR <i>m/z</i> calc. para C ₂₃ H ₂₆ ClN ₄ O ₃ 441,1688 [M+H] ⁺ , hallado 441,168.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,99 (d, <i>J</i> = 13,67 Hz, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,33 - 2,72 (m, 1 H), 2,81 - 2,98 (m, 4 H), 2,99 - 3,20 (m, 2 H), 3,31 - 3,42 (m, 1 H), 3,42 - 3,71 (m, 2 H), 3,71 - 3,86 (m, 1 H), 4,19 (d, <i>J</i> = 12,89 Hz, 1 H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,03 Hz, 1 H), 7,36 - 7,51 (m, 1 H), 7,58 (s. a., 1 H), 7,69 (d, <i>J</i> = 6,25 Hz, 1 H), 7,78 (s. a., 1 H), 8,44 - 8,59 (m, 1 H).
26		3	EMAR <i>m/z</i> calc. para C ₂₄ H ₂₇ ClFN ₄ O ₃ 473,175 [M +H] ⁺ , hallado 473,1753.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,99 - 1,13 (m, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,26 - 2,44 (m, 2 H), 2,94 - 2,98 (m, 4 H), 3,06 - 3,14 (m, 2 H), 3,35 - 3,42 (m, 1 H), 3,50 - 3,76 (m, 3 H), 3,75 - 3,86 (m, 1 H), 4,16 - 4,34 (m, 1 H), 6,98 - 7,10 (m, 1 H), 7,22 - 7,35 (m, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> = 1,95 Hz, 1 H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 7,42, 3,52 Hz, 1 H), 8,45 - 8,57 (m, 1 H).

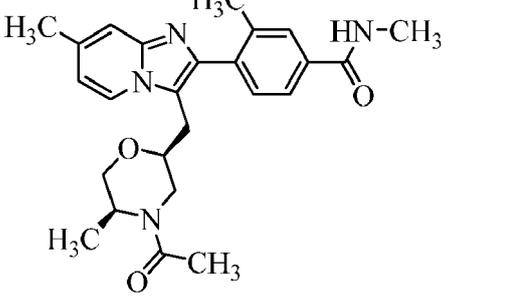
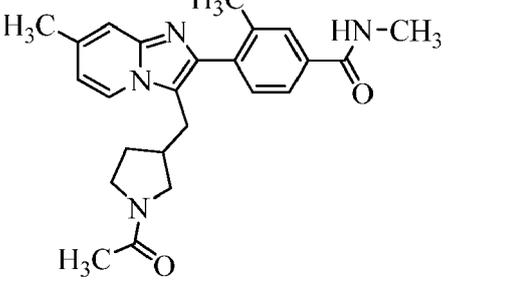
27		3	EMAR <i>m/z</i> calc. para C ₂₃ H ₂₆ ClN ₄ O ₃ 441,1688 [M+H] ⁺ , hallado 441,1692.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,99 (d, <i>J</i> = 14,45 Hz, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,31 - 2,72 (m, 1 H), 2,82 - 2,95 (m, 3 H), 3,00 - 3,20 (m, 3 H), 3,35 (td, <i>J</i> = 11,72, 2,34 Hz, 1 H), 3,44 - 3,69 (m, 2 H), 3,78 (dd, <i>J</i> = 11,52, 2,54 Hz, 1 H), 4,19 (d, <i>J</i> = 12,89 Hz, 1 H), 6,98 (d, <i>J</i> = 7,42 Hz, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,72, 7,81 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,65 - 7,73 (m, 1 H), 7,77 (s. a., 1 H), 8,43 - 8,52 (m, 1 H).
28		3	EMAR <i>m/z</i> calc. para C ₂₂ H ₂₂ ClF ₂ N ₄ O ₄ 479,1292 [M+H] ⁺ , hallado 479,1290.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,79 - 2,84 (m, 3 H), 2,99 - 3,11 (m, 2 H), 3,14 - 3,24 (m, 2 H), 3,30-3,70 (m, 5 H), 3,71 - 3,85 (m, 2 H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 7,42, 1,95 Hz, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,20 Hz, 2 H), 7,75 - 7,79 (m, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> = 7,42 Hz, 1 H), 8,72 (d, <i>J</i> = 4,30 Hz, 1 H).
29		3	EMAR <i>m/z</i> calc. para C ₂₂ H ₂₂ ClF ₂ N ₄ O ₃ 463,1343 [M+H] ⁺ , hallado 463,1348.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,87 (d, <i>J</i> = 2,73 Hz, 3 H), 2,15-2,30 (m, 1 H), 2,77 (d, <i>J</i> = 4,69 Hz, 3 H), 2,96 - 3,08 (m, 2 H), 3,15 - 4,15 (m, 6H), 7,00 - 7,07 (m, 1 H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,20, 2,73 Hz, 2 H), 7,70 - 7,74 (m, 1 H), 8,54 (t, <i>J</i> = 6,84 Hz, 1 H), 8,68 (d, <i>J</i> = 4,69 Hz, 1 H).
30		3	EMAR <i>m/z</i> calc. para C ₂₂ H ₂₄ ClF ₂ N ₄ O ₃ 477,1500 [M+H] ⁺ , hallado 477,1503.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,87 (t, <i>J</i> = 7,42 Hz, 3 H), 2,00 - 2,29 (m, 3 H), 2,74 - 2,80 (m, 3 H), 2,99 - 3,30 (m, 3 H), 3,50-3,80 (m, 4H), 4,05 - 4,21 (m, 1 H), 7,00 - 7,07 (m, 1 H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,81 Hz, 2 H), 7,72 (d, <i>J</i> = 1,56 Hz, 1 H), 8,54 (t, <i>J</i> = 6,84 Hz, 1 H), 8,68 (d, <i>J</i> = 4,30 Hz, 1 H).

31		3	EMAR <i>m/z</i> calc. para $C_{25}H_{31}N_4O_3$ 435,2391 $[M+H]^+$, hallado 435,2395.	1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,04 (dt, $J = 12,11$, 7,62 Hz, 3 H), 2,18 - 2,42 (m, 5 H), 2,45 (s, 3 H), 2,65 - 2,70 (m, 1 H), 2,86 (dd, $J = 13,09$, 10,35 Hz, 1 H), 2,95 (s, 3 H), 3,02 - 3,20 (m, 2 H), 3,34 - 3,42 (m, 1 H), 3,46 - 3,62 (m, 1 H), 3,67 (t, $J = 13,87$ Hz, 1 H), 3,81 (dd, $J = 11,91$, 2,15 Hz, 1 H), 4,21 (d, $J = 12,89$ Hz, 1 H), 6,86 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,39 - 7,51 (m, 1 H), 7,65 - 7,76 (m, 1 H), 7,79 (s. a., 1 H), 8,27 - 8,43 (m, 1 H).
32		3	EMAR <i>m/z</i> calc. para $C_{23}H_{25}F_2N_4O_3$ 443,1886 $[M+H]^+$, hallado 443,1889.	1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,91 (d, $J = 6,25$ Hz, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,81 (d, $J = 4,7$ Hz, 3 H), 2,95 - 3,07 (m, 2 H), 3,10-3,45 (m, 3 H), 3,50-4,50 (m, 4 H), 6,80 - 6,89 (m, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,63 (dd, $J = 8,20$, 3,12 Hz, 2 H), 8,37 - 8,46 (m, 1 H), 8,71 (d, $J = 4,30$ Hz, 1 H).
33		3	EMAR <i>m/z</i> calc. para $C_{25}H_{31}N_4O_3$ 435,2391 $[M+H]^+$, hallado 435,2398.	1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,22 (t, $J = 7,23$ Hz, 3 H), 1,98 (d, $J = 16,80$ Hz, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,59 - 2,91 (m, 1 H), 2,96 - 3,18 (m, 3 H), 3,31 - 3,53 (m, 4 H), 3,54 - 3,68 (m, 1 H), 3,78 (d, $J = 11,72$ Hz, 1 H), 4,17 (d, $J = 12,89$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,36 - 7,47 (m, 1 H), 7,63 - 7,72 (m, 1 H), 7,76 (s. a., 1 H), 8,33 (dd, $J = 11,91$, 7,23 Hz, 1 H).

34		4	EMAR <i>m/z</i> calc. para $C_{23}H_{25}F_2N_4O_4$ [M+H] ⁺ , hallado 459,1838.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,45 (s, 3 H), 2,53 - 2,69 (m, 1 H), 2,78 - 2,99 (m, 4 H), 3,01 - 3,18 (m, 2 H), 3,33 - 3,39 (m, 1 H), 3,50 - 3,62 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,72 - 3,87 (m, 3 H), 6,86 (dd, <i>J</i> = 7,03, 1,56 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,20 Hz, 2 H), 8,40 (d, <i>J</i> = 7,03 Hz, 1 H).
35	 <p>Se analizó el producto mediante CFS quiral (detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: EtOH al 40 % con DMEA al 0,1 %, CO₂ supercrítico) en ChiralPak IC-H, 10 × 250 mm, tamaño de partícula de 5 μm, dando una pureza enantiomérica del 90,034 %, T_R 8,02 min.</p>	4	EMAR <i>m/z</i> calc. para $C_{24}H_{27}F_2N_4O_3$ [M+H] ⁺ , hallado 457,2046.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,60 (t, <i>J</i> = 7,42 Hz, 3 H), 1,76 - 2,04 (m, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 2,15 - 2,29 (m, 4 H), 2,35 - 2,47 (m, 0,5 H), 2,59 - 2,78 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,04 - 3,08 (s, 1 H), 3,25 - 3,46 (m, 0,5 H), 3,65 - 3,86 (m, 1 H), 6,52 (d, <i>J</i> = 6,64 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,81 Hz, 2 H), 8,05 - 8,18 (m, 1 H), 8,36 (d, <i>J</i> = 4,69 Hz, 1 H).
36		4	EM (ESI) <i>m/z</i> 448,11 [M+H] ⁺ ; EM (ESI) <i>m/z</i> 470,09 [M+Na] ⁺ .	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,29 (s, 3 H), 2,50 - 2,62 (m, 1 H), 2,80 - 2,97 (m, 1 H), 3,00 (d, <i>J</i> = 5,95 Hz, 2 H), 3,05 (d, <i>J</i> = 4,87 Hz, 3 H), 3,30 - 3,41 (m, 1 H), 3,46 - 3,56 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,70 - 3,95 (m, 3 H), 6,16 - 6,23 (m, 1 H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 7,17, 1,64 Hz, 1 H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,08 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 8,00 - 8,01 (m, 1 H), 8,38 (d, <i>J</i> = 7,21 Hz, 1 H).

37		5	EM (ESI) m/z 435,16 $[M+H]^+$.	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,80 - 0,92 (m, 1 H), 1,18 - 1,32 (m, 2 H), 1,45 - 1,60 (m, 1 H), 1,65 - 1,80 (m, 1 H), 2,24 - 2,30 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,57 - 2,81 (m, 3 H), 3,03 (d, $J = 4,87$ Hz, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 3,80 - 4,05 (m, 2 H), 6,23 - 6,30 (m, 1 H), 6,70 (dd, $J = 6,98$, 1,35 Hz, 1 H), 7,34 (d, $J = 7,90$ Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,59 (dd, $J = 7,90$, 1,44 Hz, 1 H), 7,69 (d, $J = 1,11$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J = 6,98$ Hz, 1 H).
38		5	EM (ESI) m/z calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$ 419,24 $[M+H]^+$, hallado 419,18.	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,78 - 0,90 (m, 1 H), 1,18 - 1,30 (m, 2 H), 1,47 - 1,54 (m, 1 H), 1,65 - 1,78 (m, 1 H), 1,83 y 2,02 (2 s, 3 H), 2,17 - 2,25 (m, 0,75 H), 2,33 (s, 3 H), 2,41 - 2,44 (m, 3 H), 2,62 - 2,91 (m, 2,25 H), 3,02 - 3,06 (m, 3 H), 3,35 - 3,50 (m, 1 H), 3,50 - 3,65 (m, 1 H), 4,28 - 4,45 (m, 1 H), 6,15 - 6,22 (m, 1 H), 6,67 - 6,75 (m, 1 H), 7,34 - 7,39 (m, 2 H), 7,57 - 7,61 (m, 1 H), 7,68 - 7,72 (m, 1 H), 7,81 - 7,85 (m, 1 H).
39		5	EM (ESI) m/z 439,09 $[M+H]^+$.	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,93 y 2,04 (2 s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,29 - 2,35 (m, 0,5 H), 2,39 (s, 3 H), 2,58 - 2,69 (m, 0,5 H), 2,77 (dd, $J = 12,94$, 10,69 Hz, 0,5 H), 2,93 (t, $J = 5,62$ Hz, 2 H), 3,01 (d, $J = 4,73$ Hz, 3 H), 3,12 - 3,22 (m, 0,5 H), 3,30 - 3,55 (m, 3 H), 3,82 - 3,90 (m, 1 H), 4,31 (t, $J = 12,13$ Hz, 1 H), 6,41 - 6,53 (m, 1 H), 7,30 (d, $J = 7,87$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 7,05$ Hz, 1 H), 7,59 (t, $J = 8,26$ Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,15

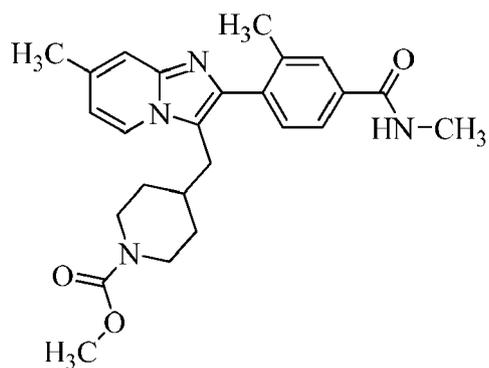
				(dd, $J = 17,69$, 5,14 Hz, 1 H).
40		5	EM (ESI) m/z 435,12 $[M+H]^+$; EM (ESI) m/z 457,10 $[M+Na]^+$.	1H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,09 - 1,26 (m, 3 H), 1,75 - 2,04 (m, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,98 - 3,09 (m, 1 H), 3,03 (d, $J = 4,76$ Hz, 3 H), 3,16 - 3,28 (m, 3 H), 3,40 - 3,77 (m, 3 H), 3,98 (s a, 1 H), 6,28 (d, $J = 4,00$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 6,73$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,39 (m, 2 H), 7,58 (d, $J = 7,86$ Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,96 (d, $J = 6,99$ Hz, 1 H).
41		5	EM (ESI) m/z 421,13 $[M+H]^+$	1H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,32 - 1,42 (m, 1 H), 1,72 - 1,84 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,39 - 2,44 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,77 - 2,85 (m, 1 H), 2,89 (d, $J = 7,55$ Hz, 2 H), 3,03 (d, $J = 4,88$ Hz, 3 H), 3,12 - 3,48 (m, 3 H), 3,61 (d, $J = 3,54$ Hz, 3 H), 6,31 (s a, 1 H), 6,71 (dd, $J = 7,00$, 1,63 Hz, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H), 7,58 (d, $J = 7,79$ Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,85 (d, $J = 6,95$ Hz, 1 H).
42		5	EM (ESI) m/z 419,09 $[M+H]^+$; EM (ESI) m/z 441,06 $[M+Na]^+$.	1H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,02 - 1,19 (m, 3 H), 1,45 - 1,59 (m, 1 H), 1,58 - 1,77 (m, 1 H), 1,80, 1,86, 1,96 y 1,97 (4 s, 3 H), 2,02 - 2,16 (m, 0,5 H), 2,33 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,53 - 2,67 (m, 0,5 H), 2,72 - 2,88 (m, 0,5 H), 2,90 - 2,97 (m, 2 H), 2,98 - 3,06 (m, 3 H), 3,27 - 3,35 (m, 0,5 H), 3,50 (dd, $J = 12,11$, 7,70 Hz, 0,5 H), 3,72 - 3,80 (m, 0,5 H), 3,85 - 4,00 (m, 0,5 H), 4,05 - 4,13 (m, 0,5 H), 6,22 - 6,30 (m, 1 H), 6,69 - 6,76 (m, 1 H), 7,35 (d, $J = 7,92$ Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,57 - 7,64 (m, 1 H), 7,70 - 7,73 (m, 1 H), 7,81 - 7,89 (m, 1 H).

43		5	EM (ESI) m/z 435,11 $[M+H]^+$, f; EM (ESI) m/z 457,09 $[M+Na]^+$	1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,10 y 1,25 (2 d, $J = 6,89$ y $6,81$ Hz, 3 H), 1,88 y 2,04 (2 s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,41 y 2,42 (2 s, 3 H), 2,47 - 2,52 (m, 0,5 H), 2,84 - 3,16 (m, 5 H), 3,38 - 3,50 (m, 2 H), 3,61 - 3,74 (m, 1,5 H), 4,16 (dd, $J = 13,63$, $2,70$ Hz, 0,5 H), 4,44 - 4,51 (m, 0,5 H), 6,33 - 6,44 (m, 1 H), 6,65 - 6,71 (m, 1 H), 7,32 - 7,36 (m, 2 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,68 - 7,71 (m, 1 H), 8,07 y 8,15 (2 d, $J = 7,06$ y $7,24$ Hz, 1 H).
44		5	EM (ESI) m/z 405,16 $[M+H]^+$.	1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,35 - 1,49 (m, 1 H), 1,76 - 1,92 (m, 1 H), 1,84 y 1,92 (2 s, 3 H), 2,32 (d, $J = 2,07$ Hz, 3 H), 2,36 - 2,55 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,79 - 2,98 (m, 3 H), 3,03 (d, $J = 4,88$ Hz, 3 H), 3,20 - 3,33 (m, 2 H), 3,41 - 3,57 (m, 1 H), 6,33 (s a, 1 H), 6,71 - 6,75 (m, 1 H), 7,35 (d, $J = 7,85$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,41 (m, 1 H), 7,59 (dt, $J = 7,96$, $1,84$ Hz, 1 H), 7,69 - 7,73 (m, 1 H), 7,86 (dd, $J = 6,96$, $3,14$ Hz, 1 H).

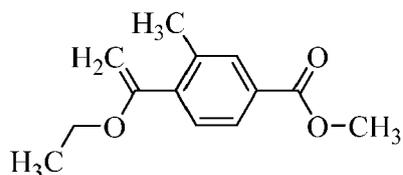
¹Se analizaron estos compuestos mediante HPLC analítica (UV, ELSD y EM) usando un método a pH bajo (fase móvil: A: H₂O con TFA al 0,05 %; B: CH₃CN con TFA al 0,05 %; columna de fase inversa Zorbax SB C18, Agilent; tamaño de columna: 4,6 × 30 mm; tamaño de partícula: 1,8 μm; 4,5 min ejecutado con un gradiente del 5-95 % de B en A).

5

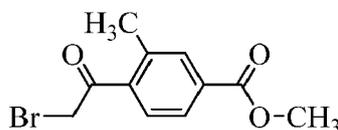
Ejemplo 45. Preparación de 4-((7-metil-2-(2-metil-4-(metilcarbamoi)fenil)imidazo[1.2-a]piridin-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo.



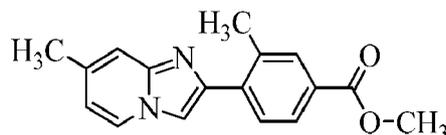
10

Parte A. Preparación de 4-(1-etoxivinil)-3-metilbenzoato de metilo.

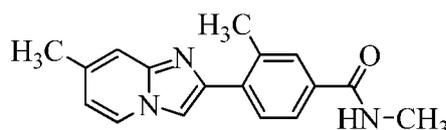
- 5 Se calentó una mezcla de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (5 g, 21,83 mmol), PdCl₂(dbpf) (0,356 g, 0,55 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (8,11 ml, 24,01 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a 150 °C durante 15 min en un reactor de microondas. Se filtró la mezcla sobre un lecho de tierra de diatomeas, que posteriormente se lavó con EtOAc (100 ml). Se añadió salmuera (60 ml) a la mezcla resultante y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 × 60 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se usó el residuo sin purificación adicional en la siguiente etapa. CL-EM *m/z* 221,09 [M+H]⁺ (ESI).

Parte B. Preparación de 4-(2-bromoacetil)-3-metilbenzoato de metilo.

- 15 Se disolvió 4-(1-etoxivinil)-3-metilbenzoato de metilo (4,81 g, 21,83 mmol) en THF (30 ml) y agua (15,00 ml) a 22 °C y se añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (3,89 g, 21,83 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 22 °C durante 15 min. Se añadieron EtOAc (70 ml) y agua (50 ml) a la mezcla resultante y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 × 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de EtOAc y heptano para proporcionar 4-(2-bromoacetil)-3-metilbenzoato de metilo (4,51 g, 76 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,55 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 7,68 (d, 1 H), 7,89 - 8,00 (m, 2 H)

Parte C. Preparación de 3-metil-4-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzoato de metilo.

- 30 Se calentó una mezcla de 4-metilpiridin-2-amina (1,149 g, 10,63 mmol), 4-(2-bromoacetil)-3-metilbenzoato de metilo (2,4 g, 8,85 mmol) y bicarbonato de sodio (1,487 g, 17,71 mmol) en etanol (8 ml) en una reacción de microondas hasta 120 °C durante 10 min. Tras enfriar hasta ta, se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar 3-metil-4-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzoato de metilo (1,49 g, 60 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,43 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 6,81 (d, *J* = 6,64 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,83 - 7,87 (m, 1 H), 7,87 - 7,92 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,33 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H) CL-EM *m/z* 281,02 [M+H]⁺ (ESI).

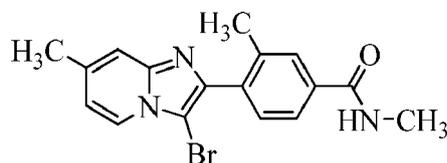
Parte D. Preparación de N,3-dimetil-4-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida.

- 40 Se calentó una mezcla de 3-metil-4-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzoato de metilo (1,47 g, 5,24 mmol), disolución acuosa al 40 % de metanamina (10 ml, 116,17 mmol) en un reactor de microondas hasta 105 °C durante 10 min. Se añadió EtOAc (50 ml) a la mezcla resultante, se filtró la mezcla y se separaron las dos fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 × 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de EtOAc y metanol, para proporcionar N,3-dimetil-4-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida (1,1 g, 75 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,43 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 6,80 (dd, *J* = 7,03, 1,56 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,82 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H), 7,97

(s, 1 H), 8,33 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H).

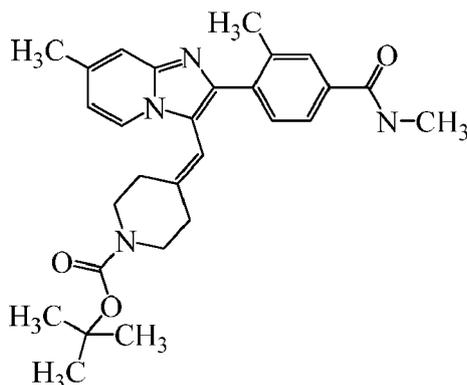
CL-EM m/z 280,10 $[M+H]^+$ (ESI).

5 Parte E. Preparación de 4-(3-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N,3-dimetilbenzamida.



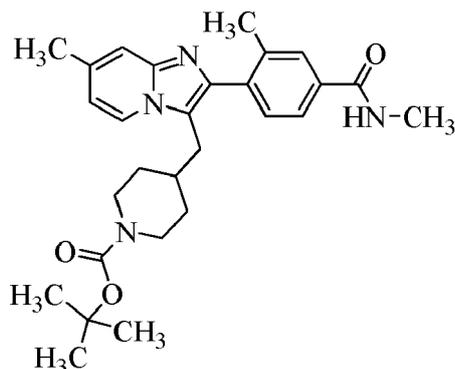
10 Se añadió una disolución de dibromo (0,051 ml, 0,99 mmol) en etanol (1 ml) gota a gota a una disolución con agitación de N,3-dimetil-4-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida (184 mg, 0,66 mmol) en etanol (1,000 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante 90 min, se concentró a presión reducida y se suspendió el residuo en agua. La mezcla acuosa se hizo básica usando NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se concentró a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente, EtOAc al 7-60 % en heptano) para dar 4-(3-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N,3-dimetilbenzamida (210 mg, 89 %) como un sólido. CL-EM m/z 357,98, 359,97 $[M+H]^+$ (ESI).

15 Parte F. Preparación de 4-((7-metil-2-(2-metil-4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.



20 A una mezcla de $\text{PdCl}_2(\text{dbpf})$ (60,0 mg, 0,09 mmol) y cloruro de tetrabutilamonio (25,6 mg, 0,09 mmol) bajo N_2 , se le añadieron 4-(3-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N,3-dimetilbenzamida (330 mg, 0,92 mmol) y 4-metilenpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (545 mg, 2,76 mmol) en DMA (10 ml), y se calentó la mezcla resultante en un reactor de microondas a 120 °C durante 45 min. Se filtró la mezcla resultante sobre tierra de diatomeas. Se concentró el filtrado a presión reducida, entonces se añadieron EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 × 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se usó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM m/z 475,30 $[M+H]^+$ (ESI).

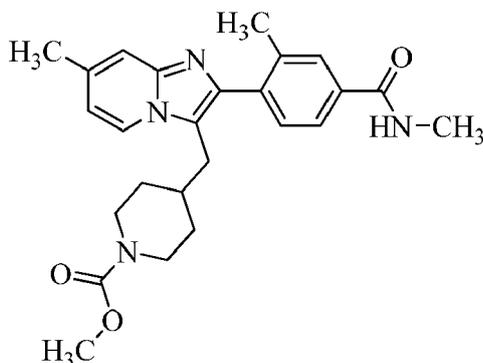
30 Parte G. Preparación de 4-((7-metil-2-(2-metil-4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.



35 Se fijó la presión del dispositivo H-Cube a 60 bar y la temperatura a 60 °C con un cartucho de 30 mm que contenía

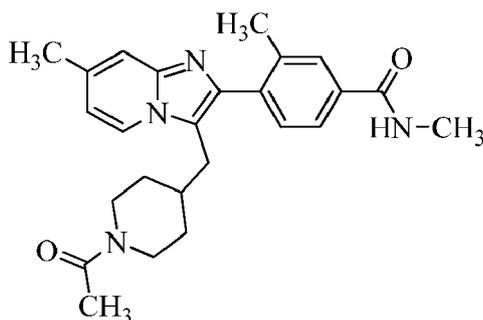
Pd al 10 %/C. Se bombeó una disolución de 4-((7-metil-2-(2-metil-4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en etanol (5 ml) y se bombeó acetato de etilo (5 ml) a través del dispositivo H-Cube a una tasa de ml/min. Tras la finalización, se concentraron las fracciones y se usó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/z 477,30 $[M+H]^+$ (ESI).

5 Parte H. Preparación de 4-((7-metil-2-(2-metil-4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil) piperidin-1-carboxilato de metilo



10 Se calentó una mezcla de compuesto de 4-((7-metil-2-(2-metil-4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo que contenía *N*,3-dimetil-4-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida (180 mg, mezcla 1:1) y HCl (0,022 ml, 0,71 mmol) en MeOH (2 ml) a 70 °C durante 1 h. Se enfrió la mezcla resultante hasta ta, se concentró a presión reducida y se disolvió el residuo en diclorometano (2,000 ml). Se
15 añadieron cloroformiato de metilo (0,028 ml, 0,36 mmol) y DIPEA (0,250 ml, 1,43 mmol) a la disolución y se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 1 h. Tras la concentración a presión reducida, se purificó el residuo en HPLC preparativa-EM (fase móvil: el 30-50 % de B; A: H₂O con NH₄CO₃ 10 mM y NH₄OH al 0,375 % v/v, B: CH₃CN, 25 min de ejecución) en una columna de fase inversa XBridge Prep C18 OBD, 30 × 150 mm, 5 μm, Waters, para proporcionar 4-((7-metil-2-(2-metil-4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil) piperidin-1-carboxilato de metilo (11,00 mg, 10,63 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 0,81 - 1,03 (m, 2 H), 1,49 (d, *J* = 12,50 Hz, 2 H), 1,71 - 1,89 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,66 (s. a., 2 H), 2,84 (d, *J* = 7,42 Hz, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 3,92 (d, *J* = 5,08 Hz, 2 H), 6,88 (dd, *J* = 7,23, 1,76 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,40 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H), 7,70 (dd, *J* = 7,81, 1,95 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,25 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H). EMAR m/z calc. para C₂₅H₃₁N₄O₃ 435,2391 $[M+H]^+$, hallado 435,2405.

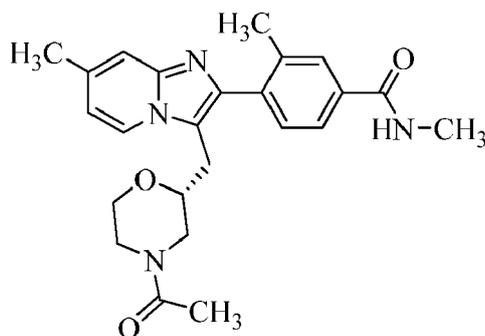
25 Ejemplo 46. Preparación de 4-(3-((1-acetilpiperidin-4-il)metil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-*N*,3-dimetilbenzamida.



30 Se calentó una mezcla de compuesto de 4-((7-metil-2-(2-metil-4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo que contenía *N*,3-dimetil-4-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida (200 mg, mezcla 1:1) y cloruro de hidrógeno (32,9 mg, 0,90 mmol) en MeOH (3,0 ml) a 70 °C durante 1 h. Tras la concentración, se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (3,00 ml), seguido por la adición de piridina (143 mg, 1,80 mmol) y anhídrido acético (30,7 mg, 0,30 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 1 h. Tras la concentración, se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo y metanol, y luego purificación mediante HPLC preparativa (recogida de UV) usando un método a pH bajo (fase móvil: A-H₂O con TFA al 0,05 %; B-CH₃CN, en columna de fase inversa Luna C18, 50 × 250 mm, 15 μm Phenomenex), 20 min de ejecución con un gradiente del 10-20 % de B en A, luego purificación mediante HPLC (recogida de EM) usando un método a pH alto (fase móvil: A-H₂O con NH₅CO₃ 10 mM y NH₄OH al 0,375 % v/v; B-MeOH, en columna de fase inversa Gemini-NX C18 110A, Axia, 30 × 150 mm, 5 μm Phenomenex), 19,5 min de ejecución con un gradiente del 40-60 % de B en A, luego purificación con un instrumento de cromatografía de fluidos supercríticos Minigram de MettlerToledo usando las condiciones siguientes: columna Cyano, 10,0 × 250 mm, tamaño de partícula de 6 μm, 10,0 ml/min, fase móvil: EtOH al 25 % con DMEA al 0,1 %, CO₂ supercrítico, regulador fijado a

100 bar, temperatura de la columna fijada a 35 °C, UV 215 nm, proporcionando 4-(3-((1-acetilpiperidin-4-il)metil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N,3-dimetilbenzamida (7,00 mg, 16,68 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0,82 - 1,09 (m, 2 H), 1,35 (d, *J* = 10,55 Hz, 1 H), 1,46 - 1,66 (m, 2 H), 1,87 (ddd, *J* = 15,14, 7,52, 4,30 Hz, 1 H), 2,00 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,40 - 2,52 (m, 4 H), 2,83 - 3,02 (m, 5 H), 3,74 (s. a., 1 H), 4,33 (d, *J* = 13,28 Hz, 1 H), 6,89 (dd, *J* = 7,03, 1,56 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,41 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,20 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,27 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H); EMAR *m/z* calc. para C₂₅H₃₁N₄O₂ 419,2442 [M+H]⁺, hallado 419,2437.

Ejemplo 47. Preparación de (R)-4-(3-((4-acetilmorfolin-2-il)metil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N,3-dimetilbenzamida.



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,02 (2 s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,38 (dd, *J* = 13,09, 10,74 Hz, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,60 - 2,74 (m, 1 H), 2,84 - 2,95 (m, 3 H), 3,03 - 3,10 (m, 2 H), 3,10 - 3,22 (m, 1 H), 3,59 - 3,70 (m, 2 H), 3,81 (dd, *J* = 11,91, 3,32 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J* = 13,28 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,40 - 7,51 (m, 1 H), 7,66-7,76 (m, 1 H), 7,79 (s. a., 1 H), 8,37 (dd, *J* = 12,11, 7,03 Hz, 1 H). EMAR *m/z* calc. para C₂₄H₂₉N₄O₂ 421,2234 [M+H]⁺, hallado 421,2237, T_R 0,993 min. Los solicitantes sintetizaron este compuesto usando un procedimiento relativamente complicado. Si los solicitantes volvieran a sintetizar este compuesto, usarían en cambio un procedimiento similar al usado para preparar el compuesto en el ejemplo 20.

Ejemplo 48. Evaluación biológica de compuestos como antagonistas en el receptor P2X3 humano *in vitro*.

Se sometieron a ensayo las propiedades antagonistas de los compuestos en la presente invención como inhibidores del aumento del calcio intracelular mediante la activación de P2X3H (receptores P2X purinéricos humanos, subtipo 3, número de registro AB016608 para el clon A y número de registro NM_002559 para el clon B), expresado en células de RLE (endotelio de hígado de rata, ATCC). Se hicieron crecer las células RLE/hP2X3 en medio IX de William (Gibco, 12551-032), complementado con suero bovino fetal al 10 % (Wisent, 090850), L-glutamina 2 mM (Wisent, 609-065-EL) y geneticina G-418 600 mg/ml (Wisent, 61234) en una estufa de incubación humidificada (5 % de CO₂ y 37 °C).

Se realizó un ensayo Fluo-4 en FDSS7000 (Hamamatsu) usando células de RLE crioconservadas que expresan de manera estable hP2X3 sembradas en placas de 384 pocillos 24 h antes del experimento a una densidad apropiada para obtener la confluencia final deseada. Tras el procesamiento de las placas celulares con Fluo-4 y la realización de una incubación posterior seguida por etapas de lavado, se llevó a cabo una adición doble. La primera adición incluyó los compuestos de prueba diluidos en tampón HBSS que contenía CaCl₂ 2 mM preincubados durante 20 min antes de una segunda adición. La segunda adición incluyó 2 uM de ATP. Se midió la movilización de calcio con FDSS7000 a lo largo de un intervalo de tiempo de 3 min, y se exportaron los recuentos fluorescentes para el análisis. Esto dio como resultado una pCl₅₀, que se calculó en Activity base con el software ExcelFit. También pueden determinarse los coeficientes de Hill y el % de inhibiciones.

En la tabla 2 se muestran las Cl₅₀ obtenidas usando los métodos anteriores.

TABLA 2

Cl₅₀ observadas para los compuestos de los ejemplos 15-47

Ej	Cl ₅₀ de P2X3 humano (μM)
15	0,003
16	0,003
17	0,006
18	0,007
19	0,158
20	0,004
21	0,007

22	0,045
23	0,018
24	0,010
25	0,007
26	0,011
27	0,111
28	0,006
29	0,005
30	0,006
31	0,005
32	0,003
33	0,007
34	0,030
35	0,016
36	0,114
37	0,011
38	0,010
39	0,010
40	0,074
41	0,084
42	0,059
43	0,008
44	0,103
45	0,026
46	0,066
47	0,087

Ejemplo 49. Evaluación biológica del ejemplo 15 en un modelo *in vivo* de dolor inflamatorio

5 Se evaluó uno de los compuestos de la presente invención en un modelo *in vivo* de dolor inflamatorio. La dosificación oral del ejemplo 15 (0,3-1-3-10-20 mmol/kg) produjo una concentración en plasma libre inversamente dependiente de los criterios de valoración de hiperalgesia tanto térmica como mecánica en el modelo de dolor inflamatorio de pata a las 96 h con FCA en rata. La potencia (CE50, concentración en plasma libre) del ejemplo 15 fue de 18 nM y 87 nM, respectivamente en la reversión de la hiperalgesia térmica y mecánica. Los resultados se muestran en las figuras 1 y 2.

10 Métodos para la caracterización de los efectos analgésicos del ejemplo 15 en el modelo de dolor inflamatorio a las 96 h con FCA:

15 Se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho (Charles River, St-Constant, Qc, CAN) que pesaban 200-225 g para los estudios de experimentos con animales. Los animales se alojaron por grupos en jaulas de policarbonato, con ventilación (parte superior de filtro) en una sala de entorno controlado (ciclo de luz/oscuridad de 12 h, 20,5 °C-23,5 °C, humedad relativa: 40-70 %) con alimentos (dieta de mantenimiento de roedores con 14 % de proteínas, Harlan Teklad, Madisson, WI, EE. UU.) y agua a voluntad.

20 Se indujo inflamación mediante la inyección de inyección intraplantar de 40 µl de adyuvante completo de Freund (FCA) en la pata trasera izquierda de la rata. Todos los experimentos se realizaron 96 horas después de la administración de FCA. Veinticuatro horas antes de las pruebas de comportamiento, los animales se llevaron al laboratorio para su aclimatación al nuevo entorno. Se sacrificó a los animales inmediatamente después de la adquisición de los datos.

25 La hiperalgesia al calor (prueba plantar) se evaluó usando un estimulador térmico de la pata para aplicar un calor controlado a la superficie plantar de la pata afectada. Se colocaron las ratas en cajas de plexiglás individuales con orificios, sobre la superficie de vidrio del dispositivo que se mantuvo a 30 °C. Se permitió que se habituaran a sus cajas durante 15-30 minutos. Se usó un brazo móvil que contenía la fuente de calor, con un espejo en ángulo, para colocar la fuente de calor directamente bajo la pata lesionada sin molestar al animal. La fuente de calor y el cronómetro se encendieron simultáneamente; cuando el animal retiró la pata trasera, se registró el número de segundos. Cada animal se sometió a prueba dos veces, con 5 minutos de diferencia, para evitar la sensibilización, y se tomó el valor promedio. Para evitar cualquier daño tisular, se usó un tiempo de punto de corte de 20 s.

35 La hiperalgesia mecánica se evaluó usando el medidor de analgesia de Ugo Basile (Ugo Basile, Comerio, Italia). Se sujetó suavemente a los animales y se aplicó una presión que aumentaba de manera constante a la superficie dorsal de una pata trasera a través de una sonda con una punta con forma de cúpula (diámetro de 1 mm). Se determinó la presión requerida para provocar la retirada de la pata. El punto de corte del ensayo se fijó a 295 g. Se realizaron dos

ensayos con intervalos de 5 min entre cada ensayo. Se calcularon los umbrales de retirada de pata como la media de los dos valores. Los animales se aleatorizaron y se asignaron a grupos de tratamiento para lograr una potencia estadística mínima del 80 %. En todos los casos, el experimentador fue ciego para el tratamiento recibido.

- 5 Se usaron animales satélite para monitorizar la concentración en plasma libre del ejemplo 15 a las dosis y los puntos de tiempo usados en las pruebas de nocicepción. Se determinaron los valores de CE50 en plasma libre en estudios de comportamiento a partir de curvas de concentración-respuesta de 4 puntos usando regresión no lineal y un modelo logístico de pendiente variable sigmoidea (Prism 4,03, GraphPad Software Inc., EE. UU.).
- 10 A menos que se indique otra cosa, han de usarse las siguientes definiciones cuando se lea esta patente:
- La nomenclatura química usada en esta patente sigue en general los ejemplos y las normas establecidos en Nomenclature of Organic Chemistry, Secciones A, B, C, D, E, F y H, Pergamon Press, Oxford, 1979.
- 15 El modificador “C_m-C_n” significa que el grupo modificado contiene desde m hasta n átomos de carbono. Por ejemplo, el término “alquilo C₁-C₆” significa un grupo alquilo que contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono.
- El término “alquilo” significa un radical alcano (hidrocarbonado) de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.
- 20 El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico completamente saturado. Los ejemplos de cicloalquilos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- El término “halógeno” significa cloro, bromo, flúor o yodo.
- 25 El término “alcoxilo” significa -O-alquilo. Los ejemplos de alcoxilos incluyen, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo y butoxilo.
- El término “opcionalmente sustituido” significa que el grupo modificado, la estructura o la molécula pueden estar o bien: (1) sustituidos con un sustituyente en una o más posiciones sustituibles, o (2) no sustituidos.
- 30 El término “farmacéuticamente aceptable” se usa para caracterizar un resto (por ejemplo, una sal, forma de dosificación, portador, diluyente o excipiente) según sea apropiado para su uso según un criterio médico adecuado. En general, un resto farmacéuticamente aceptable tiene uno o más beneficios que compensan cualquier efecto perjudicial que pueda tener el resto. Los efectos perjudiciales pueden incluir, por ejemplo, toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y otros problemas y complicaciones.
- 35 “Ac” significa acetilo.
- 40 “AcOH” significa ácido acético.
- “AIBN” significa azobisisobutylonitrilo.
- 45 “atm” significa atmósfera.
- “boc” significa *tert*-butilcarbonilo.
- “Bu” significa butilo.
- 50 “d” significa doblete.
- “DCM” significa diclorometano.
- “dd” significa doblete de doblete.
- 55 “ddd” significa doblete de doblete de doblete.
- “DIPEA” significa diisopropiletilamina.
- 60 “DMA” significa dimetilacetamida.
- “DMEA” significa dimetiletilamina.
- “DMF” significa *N,N*-dimetilformamida.
- 65 “DMSO-*d*₆” significa dimetilsulfóxido-*d*₆.

- “DMT-MM” significa cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio.
- 5 “ESI” significa ionización por electropulverización.
- “Et” significa etilo.
- “Et₂O” significa dietil éter.
- 10 “Et₃N” significa trietilamina.
- “EtOAc” significa acetato de etilo.
- 15 “EtOH” significa etanol.
- “Ej” significa ejemplo.
- “g” significa gramo.
- 20 “h” significa hora u horas.
- “¹H RMN” significa resonancia magnética nuclear protónica.
- 25 “HATU” significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.
- “HOBT” significa 1-hidroxibenzotriazol.
- “HPLC” significa cromatografía de líquidos de alto rendimiento.
- 30 “EMAR” significa espectrometría de masas de alta resolución.
- “l” significa litro.
- 35 “CL-EM” significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas.
- “m” significa multiplete.
- “M” significa molar.
- 40 “ml” significa mililitro.
- “Me” significa metilo.
- 45 “MeCN” significa acetonitrilo.
- “MeOH” significa metanol.
- “mg” significa miligramo.
- 50 “MHz” significa megahercio.
- “min” significa minuto o minutos.
- 55 “mmol” significa milimol.
- “mol” significa mol.
- “EM” significa espectrometría de masas.
- 60 “MTBE” significa metil *terc*-butil éter.
- “N” significa normal.
- 65 “NBS” significa *N*-bromosuccinimida.
- “Pd(OH)₂” significa hidróxido de paladio.

“Ph” significa fenilo.

5 “ppm” significa partes por millón.

“Pr” significa propilo.

“q” significa cuartete.

10 “qt” significa quintete.

“T_R” significa tiempo de retención (HPLC).

“s” significa singlete.

15 “CFS” significa cromatografía de fluidos supercríticos.

“t” significa triplete.

20 “TFA” significa ácido trifluoroacético.

“THF” significa tetrahidrofurano.

“CCF” significa cromatografía en capa fina.

25 “TMEDA” significa N,N,N',N'-tetrametil-1,2-etilendiamina.

“UV” significa ultravioleta.

30 “v/v” significa volumen por unidad de volumen.

“vol” significa volumen.

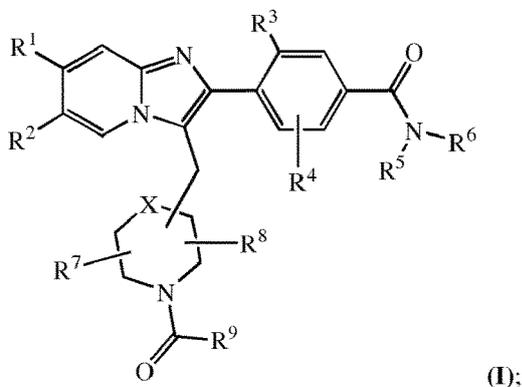
35 Las referencias realizadas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, “un” y “una” pueden referirse a uno cualquiera o a más de uno.

40 Las palabras “comprender”, “comprende” y “que comprende” en esta patente (incluyendo las reivindicaciones) han de interpretarse de manera inclusiva en lugar de exclusiva. Se pretende que esta interpretación sea la misma que la interpretación que se da de estas palabras según la ley de patentes de los Estados Unidos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en el que:

5 el compuesto de fórmula I corresponde a:



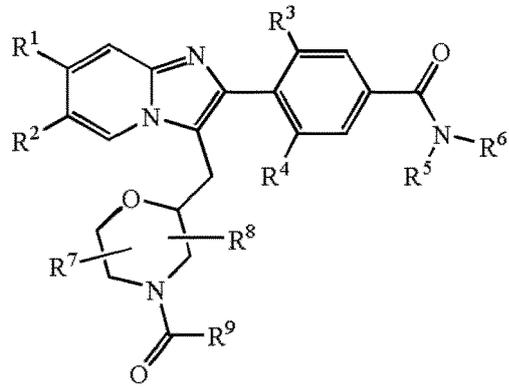
- 10 R^1 se selecciona del grupo que consiste en ciano, halógeno, metilo y etilo;
- R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, metilo y etilo;
- R^3 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, metilo y etilo;
- 15 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, metilo, etilo y metoxilo;
- en cuanto a R^5 y R^6 :
- 20 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 e hidroxialquilo C_1-C_6 ; o
- R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en el que:
- 25 el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alquilo C_1-C_4 ;
- R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ;
- 30 R^9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 ; y
- X se selecciona de un enlace, CH_2 y O.

35 2. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que:

- a) R^1 es metilo; y/o
- b) R^2 es hidrógeno; y/o
- 40 c) R^3 es fluoro; y/o
- d) R^4 es fluoro; y/o
- 45 e) X es O.

3. Compuesto o sal según la reivindicación 1 o 2, en el que:

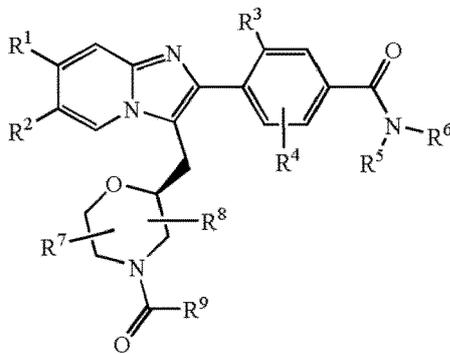
50 el compuesto corresponde en estructura a:



; y

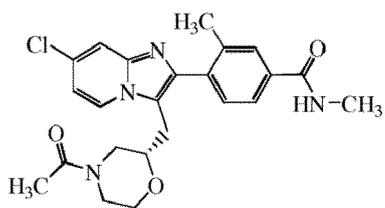
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, metilo y etilo.

- 5 4. Compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:
- a) R⁵ es hidrógeno; y/o
- 10 b) R⁶ es alquilo C₁-C₆; y/o
- c) R⁶ es metilo; y/o
- d) R⁷ es hidrógeno; y/o
- 15 e) R⁸ es hidrógeno.
5. Compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁹ es alcoxilo C₁-C₆.
6. Compuesto o sal según la reivindicación 5, en el que R⁹ es metoxilo.
- 20 7. Compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto corresponde en estructura a:

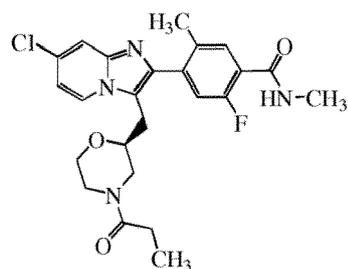


25

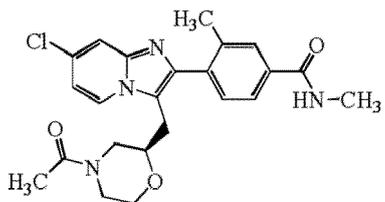
8. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que el compuesto corresponde en estructura a:



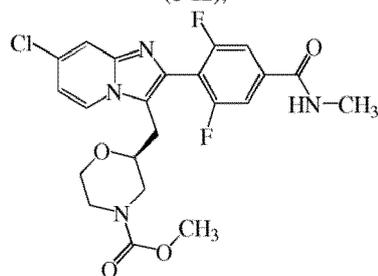
(8-11),



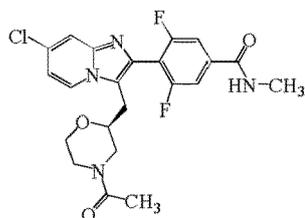
(8-12),



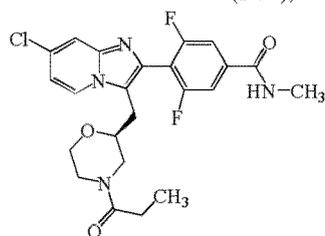
(8-13),



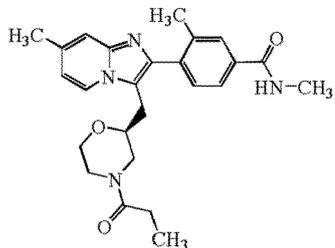
(8-14),



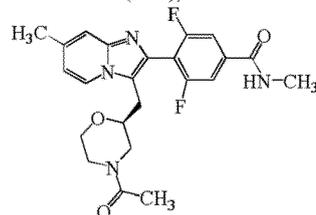
(8-15),



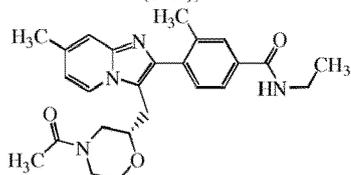
(8-16),



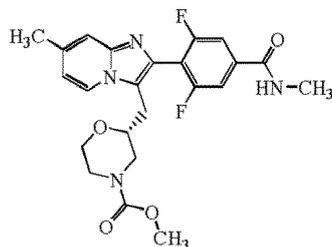
(8-17),



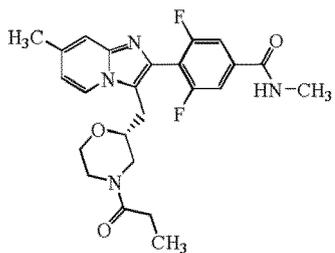
(8-18),



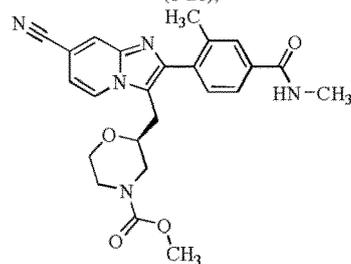
(8-19),



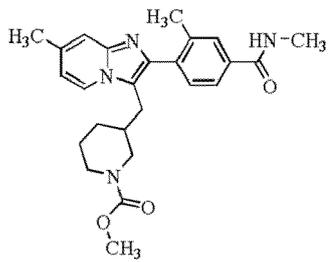
(8-20),



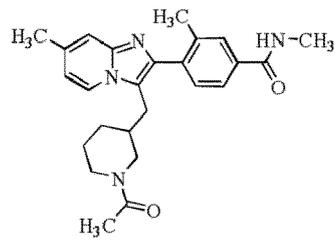
(8-21),



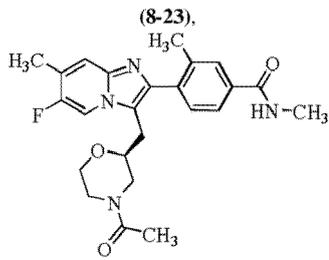
(8-22),



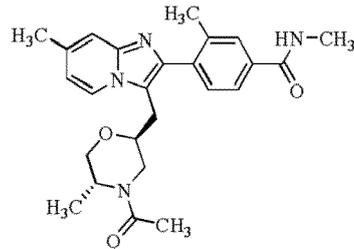
(8-23),



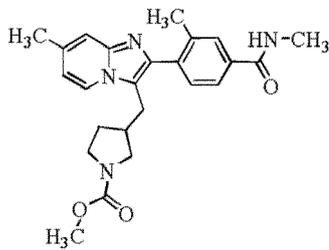
(8-24),



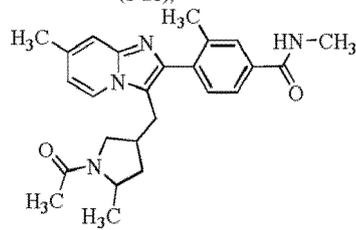
(8-25),



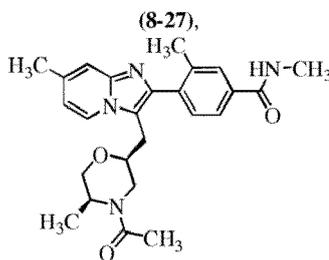
(8-26),



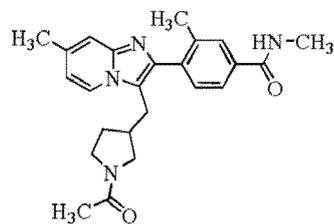
(8-27),



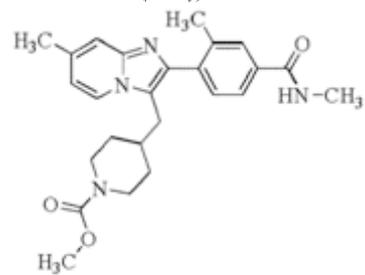
(8-28),



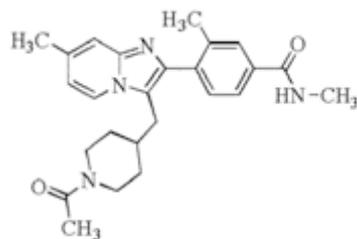
(8-29),



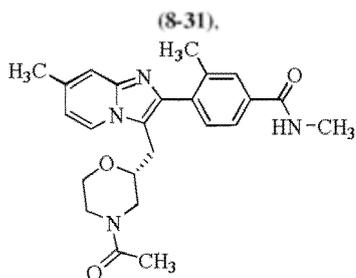
(8-30),



(8-31),

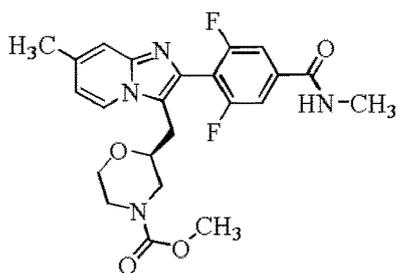


(8-32),



(8-33),

9. Compuesto o sal según la reivindicación 8 que es



(8-1).

- 5 10. Composición farmacéutica, en la que la composición comprende: un compuesto o una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; y un portador, diluyente o excipiente.
- 10 11. Kit, en el que el kit comprende:
un compuesto o una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y
un aparato para administrar el compuesto o la sal a un paciente animal; instrucciones para administrar el compuesto o la sal a un paciente animal; un portador, diluyente o excipiente; o un componente farmacéuticamente activo distinto del compuesto o la sal.
- 15 12. Compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como medicamento.
- 20 13. Compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en:
a) tratar un estado asociado con la actividad de P2X3 en un animal;
b) tratar el dolor en un animal;
c) tratar el dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor de espalda, dolor por cáncer, dolor producido por artritis reumatoide, migraña o dolor visceral en un animal;
25 d) tratar un trastorno pulmonar en un animal; o
e) tratar un trastorno de las vías urinarias en un animal.
- 30 14. Compuesto o sal para su uso según la reivindicación 13, que es para su uso en el tratamiento de asma, tos o edema pulmonar en un animal o para su uso en el tratamiento de vejiga hiperactiva (también conocida como incontinencia urinaria), hipersensibilidad pélvica o uretritis en un animal.
- 35 15. Compuesto o sal para su uso según la reivindicación 13 o 14, en el que el animal es un humano.

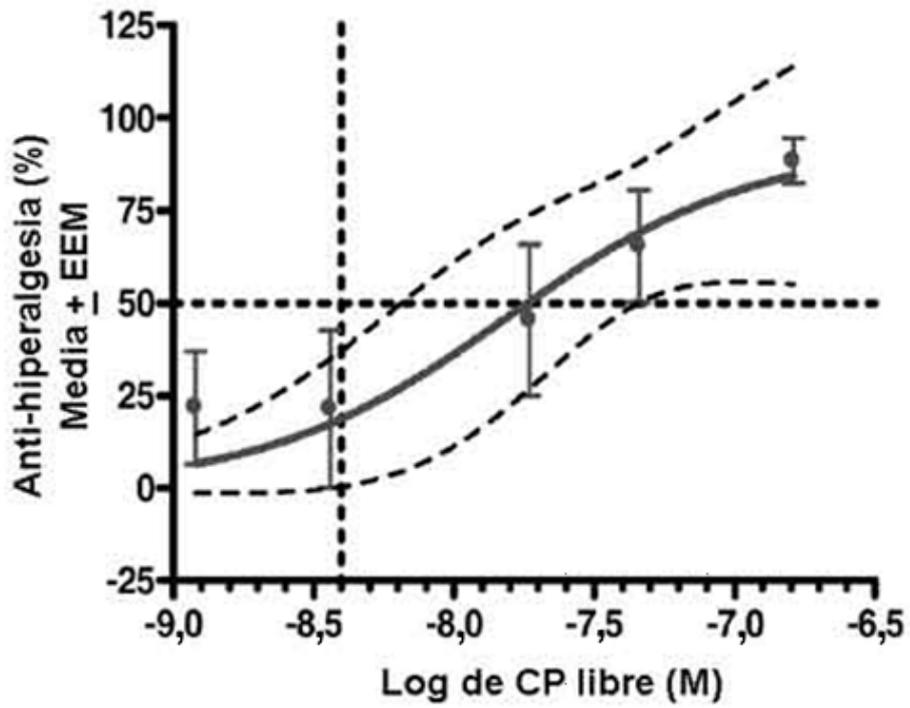


Fig. 1

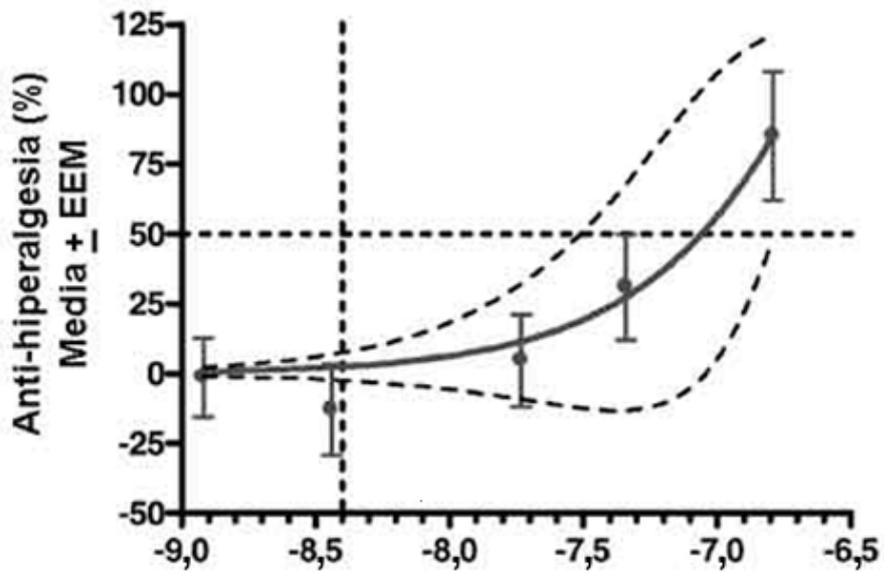


Fig. 2