

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 555**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2014 PCT/EP2014/072085**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2015 WO15055698**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2014 E 14784235 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 3057963**

54 Título: **Derivados de piperazina y el uso de los mismos como medicamento**

30 Prioridad:

16.10.2013 EP 13188904

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

02.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOENKE, CHRISTOPH;
GIOVANNINI, RICCARDO;
LESSEL, UTA;
ROSENBROCK, HOLGER y
SCHMID, BERNHARD**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

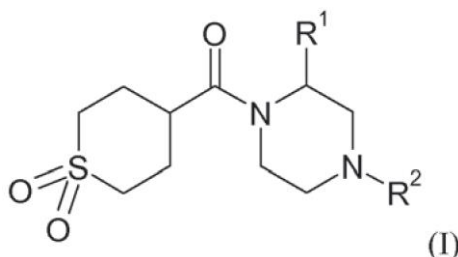
ES 2 745 555 T3

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

Derivados de piperazina y el uso de los mismos como medicamento

5 La presente invención se refiere a derivados de piperazina sustituidos de fórmula general (I)



10 y a la fabricación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), y el uso de dichos compuestos para el tratamiento de diversas afecciones médicas relacionadas con el transportador de glicina-1.

Antecedentes de la invención

15 Puede obtenerse una descripción general del papel de los inhibidores del transportador de glicina-1 (GlyT1) para el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, del documento WO2010/086251. Este papel de los inhibidores del transportador de glicina-1 (GlyT1) también es aplicable para la presente invención. En la siguiente sección, los extractos de las páginas 1 a 4 del documento WO2010/086251 se citarán en partes y/o se modificarán y, cuando se considere apropiado, se añaden más detalles, que se conocen en la técnica, con el fin de proporcionar información de antecedentes del estado de la técnica para la presente invención:

20 La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica progresiva y devastadora caracterizada por síntomas positivos episódicos tales como delirios, alucinaciones, trastornos del pensamiento y psicosis y síntomas negativos persistentes tales como afecto aplanado, atención y retraimiento social deteriorados, y deterioro cognitivo (Lewis DA y Lieberman JA, 2000, *Neuron*, 28: 325-33).

25 A mediados de los años 60 se propuso una hipótesis de esquizofrenia basada en la acción psicotomimética causada por el bloqueo del sistema de glutamato por compuestos como la fenciclidina (PCP) y agentes relacionados (por ejemplo, ketamina) que son antagonistas no competitivos del receptor de glutamato de N-metil-D-aspartato (NMDA). Curiosamente en voluntarios sanos, la acción psicotomimética inducida por PCP incorpora síntomas positivos y negativos, así como disfunción cognitiva, así se parece mucho a la esquizofrenia en pacientes (Javitt DC et al., 1999, *Biol. Psychiatry*, 45:668-679); véase también Jentsch y Roth, 1999, *Neuropsychopharmacology* 20:201-225). Por lo tanto, el aumento de la neurotransmisión del receptor NMDA en el sistema nervioso central ofrece una oportunidad para el desarrollo de nuevos enfoques de tratamiento para la esquizofrenia y también otras enfermedades neurológicas y psiquiátricas relacionadas con el receptor NMDA y/o la disfunción glutamatérgica. El receptor NMDA es un canal iónico dependiente de ligando compuesto por una combinación de dos subunidades NR1 y dos NR2 y requiere la unión concomitante de glutamato en la subunidad NR2 y glicina como coagonista en la subunidad NR1 para activarse (Johnson y Ascher, 1987, *Nature* 325:529-531). Una estrategia para mejorar la actividad del receptor NMDA es elevar la concentración de glicina en el microambiente local de los receptores sinápticos NMDA mediante la inhibición de GlyT1 (Bergeron R. et al., 1998, *Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos* 95:15730-15734). De hecho, estudios clínicos con agonistas directos del sitio de glicina D-serina y un prototipo de inhibidor de GlyT1, sarcosina, que aumenta la glicina en la hendidura sináptica, han demostrado cierta eficacia para el tratamiento de síntomas negativos y, en menor medida, síntomas positivos y cognitivos de esquizofrenia (Tsai et al., 2004, *Biol. Psychiatry* 44:1081-1089; Lane et al., 2005, *Biol. Psychiatry* 63:9-12). Recientemente, se informó la eficacia clínica con respecto a los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia para el inhibidor de GlyT1 RG1678 probado en un ensayo clínico de fase II como tratamiento complementario a los antipsicóticos comercializados (Umbricht et al., 2011, *Schizophr. Bull.* 37(Supl.1):324).

La eficacia en diversos modelos/ensayos con animales para síntomas positivos y negativos de esquizofrenia, así como en varias tareas de memoria, se ha informado en la bibliografía para diferentes inhibidores de GlyT1. En detalle, se demostró que los inhibidores selectivos de GlyT1 SSR504734 y SSR103800 son eficaces en dos modelos para la actividad antipsicótica, es decir, la reversión de la hiperlocomoción inducida por el antagonista del receptor de NMDA y la inhibición previa al pulso, modelos bien conocidos para los síntomas positivos de la esquizofrenia (Depoortere et al., 2005, *Neuropsychopharmacology* 30:1963-1985; Boulay et al., 2008, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 91:47-58). En cuanto a los síntomas negativos, se demostró que SSR504734 aumenta la dopamina en la corteza prefrontal, un modelo mecanicista *in vivo* para síntomas negativos en la esquizofrenia (Depoortere et al., 2005, *Neuropsychopharmacology* 30:1963-1985). En cuanto a la mejora de la memoria, los inhibidores selectivos de GlyT1 SSR504734 y SSR103800 fueron eficaces en el ensayo de reconocimiento social (Depoortere et al., 2005,

Neuropsychopharmacology 30:1963-1985; Boulay et al., 2008, Pharmacol. Biochem. Behav. 91:47-58). Otro inhibidor de GlyT1, NFPS, se demostró que era activo en la prueba de reconocimiento de objetos y reconocimiento social con respecto a la reversión de los déficits cognitivos inducidos por MK-801 (Karasawa et al., 2008, Behav. Brain Res. 186:78-83; Shimazaki et al., 2010, Psychopharmacology 209:263-270). Además, se podría demostrar un efecto potenciador en la potenciación a largo plazo en cortes del hipocampo con NFPS demostrando que la inhibición de GlyT1 conduce al fortalecimiento de la plasticidad sináptica, que es crucial para la formación de memoria a nivel celular (Kinney et al., 2003, J. Neurosci. 23:7586-7591). De hecho, neurotransmisión de glutamato, en particular la actividad del receptor NMDA, juega un papel crítico en la plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria, tal que los receptores NMDA parecen servir como un interruptor graduado para cerrar el umbral de plasticidad sináptica y formación de memoria (Bliss TV y Collingridge GL, 1993, Nature, 361:31-39).

Además, Se demostró que los inhibidores de GlyT1 son eficaces en modelos animales de depresión, ansiedad y sueño, tal como el estrés leve crónico, llamadas de socorro ultrasónico en cachorros de rata y aumento de la latencia del sueño paradójico (Depoortere et al., 2005, Neuropsychopharmacology 30:1963-1985).

Se han clonado dos genes distintos del transportador de glicina (GlyT1 y GlyT2) del cerebro de mamíferos, que dan lugar a dos transportadores que tienen 50 % de homología de secuencia de aminoácidos. GlyT1 presenta cuatro isoformas que surgen del empalme alternativo y el uso de promotores alternativos (1a, 1b, 1c y 1d). Solo se han encontrado dos de estas isoformas en el cerebro de roedores (GlyT1a y GlyT1b). GlyT2 también presenta cierto grado de heterogeneidad. Se han identificado dos isoformas de GlyT2 (2a y 2b) en cerebros de roedores. Se sabe que GlyT1 se encuentra en el SNC y en algunos tejidos periféricos, mientras que GlyT2 es específico del SNC, principalmente en el cerebro posterior y la médula espinal (Zafra et al., 1995, J. Neurosci. 15:3952-3969). GlyT1 se expresa en glía y neuronas, y se encuentra ubicado en las sinapsis glutamatérgicas (Cubelos et al., 2005, Cereb. Cortex 15:448-459).

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

Así, el aumento de la activación de los receptores NMDA a través de la inhibición de GlyT1 puede conducir a agentes que tratan la psicosis, esquizofrenia (síntomas positivos, negativos y cognitivos), demencia y otras enfermedades en las que los procesos cognitivos están deteriorados, tales como trastornos por déficit de atención, enfermedad de Alzheimer u otros trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Los conceptos antes mencionados relacionados con la inhibición de GlyT1 son de gran interés, en particular con respecto al deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer o la esquizofrenia.

El documento WO 2011/003418 desvela 1-(pirrolo [2,3-b] pirimidin-4-il)-piperazina sustituida en la posición 3 de la piperazina por espiro-ciclopropilo. Los compuestos son inhibidores de la quinasa JAK útiles para tratar enfermedades proliferativas como la psoriasis.

El documento WO 2006/113704 desvela 1-pirazin-2-il-4-(1,1-dioxo-tetrahidropiran-4-ilcarbonil)-piperazina en la que la pirazina está sustituida en las posiciones 5 y 6 por 4-clorofenilo) sin un sustituyente arilo R1 en el anillo de piperazina. Los compuestos son moduladores CB1 útiles para tratar la obesidad.

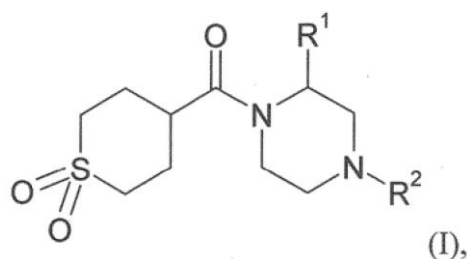
El documento WO 2004/035556 desvela 1-(4 (3-)-1-piperidinil)propiloxi)fenil)-4-(1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-ilcarbonil)-piperazina sin un sustituyente en el anillo de piperazina correspondiente a R1. Los compuestos del documento WO 2004/035556 son antagonistas de histamina útiles para tratar la enfermedad de Alzheimer.

Documento WO 2006/094840

En el Journal of Medicinal Chemistry 53: 4603-4614, 2010, Pinard et al. desvelaron el descubrimiento del inhibidor selectivo de GlyT1. [4-(3-Fluoro-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]metanona (RG1678).

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a derivados de piperazina sustituidos de fórmula general (I)



en donde

R¹ y R² son como se describen en el presente documento o sales de los mismos, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención se refiere además a la fabricación de dichos compuestos activos, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), y el uso de dichos compuestos activos para el tratamiento de diversas afecciones médicas.

Objetivo de la invención

Los compuestos de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) muestran propiedades inhibitoras del transportador de glicina-1 (GlyT1). En consecuencia, un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula I y sus sales como moduladores de GlyT1.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con esta invención con ácidos inorgánicos u orgánicos.

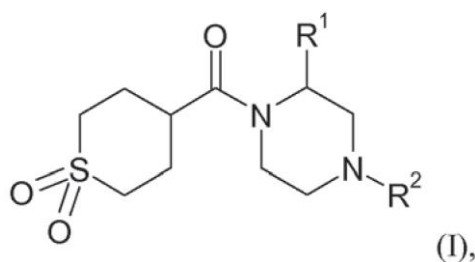
En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos o composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para el uso en la prevención y/o tratamiento de patologías relacionadas con GlyT1.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula I o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos o composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de acuerdo con la fórmula I o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para el uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades o afecciones que pueden estar influenciadas por la inhibición de GlyT1, tales como afecciones relacionadas con los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, así como las deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurológicos y psiquiátricos. El uso comprende la fabricación de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades correspondientes.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



en donde

R¹ se selecciona del grupo R^{1a} que consiste en fenilo y un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S, en donde el fenilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R³, preferiblemente con uno o dos R³;

R² se selecciona del grupo R^{2a} que consiste en arilo, un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y un

heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, teniendo el heteroarilo mono o bicíclico 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S, en donde el arilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴, preferiblemente con uno o dos R⁴;

5 R³ se selecciona del grupo R^{3a} que consiste en halógeno, un -alquilo C₁₋₄ y un -cicloalquilo C₃₋₆, en donde el -alquilo C₁₋₄ o el -cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

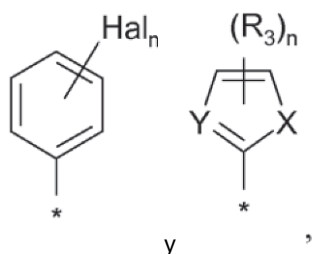
10 R⁴ se selecciona del grupo R^{4a} que consiste en halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₃-cicloalquilo-C₃₋₆ y -O-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₃-cicloalquilo o el -O-alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

o sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

15 Salvo que se indique de otra forma, los grupos, residuos y sustituyentes, particularmente R¹, R², R³ y R⁴ se definen como anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento. Si los residuos, sustituyentes o grupos se presentan varias veces en un compuesto, estos pueden tener el mismo significado o significados diferentes. A continuación en el presente documento se darán algunos significados preferidos de grupos y sustituyentes de los compuestos de acuerdo con la invención.

20 En una realización adicional de la presente invención

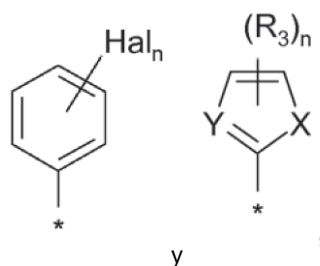
R¹ se selecciona del grupo R^{1b'} que consiste en



25 en donde Hal es un halógeno,
n es 0, 1 o 2,
X es S u O,
30 Y es N o CH.

En una realización adicional de la presente invención

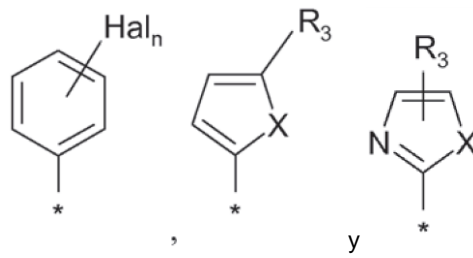
R¹ se selecciona del grupo R^{1b} que consiste en



35 en donde Hal es un halógeno,
n es 1 o 2,
X es S u O,
40 Y es N o CH.

En una realización adicional de la presente invención

45 R¹ se selecciona del grupo R^{1c} que consiste en



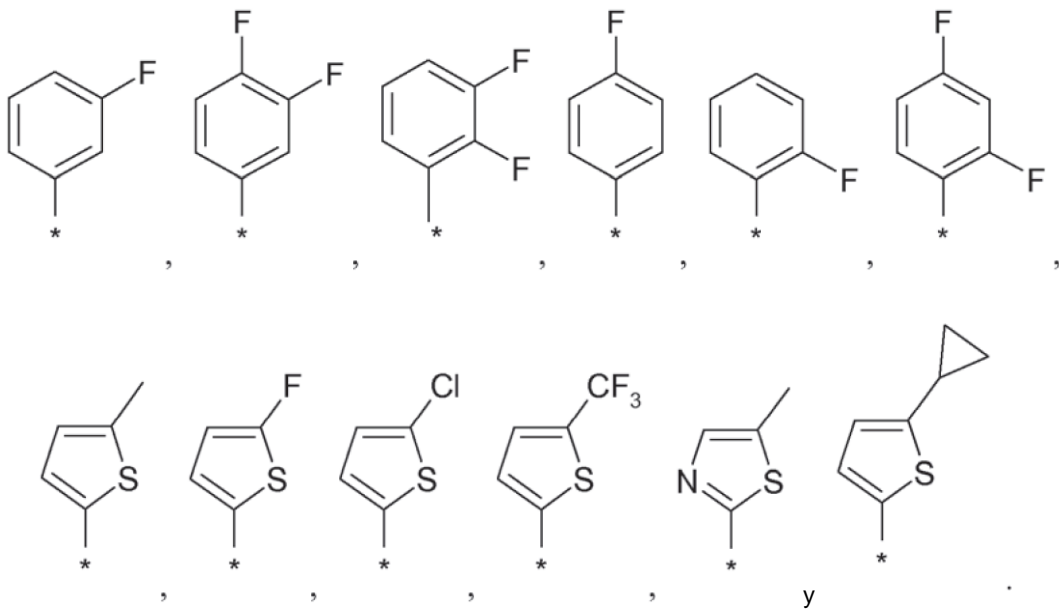
en donde Hal es -F o -Cl,
n es 1 o 2,
X es S u O.

5

En una realización adicional de la presente invención

R¹ se selecciona del grupo R^{1d} que consiste en

10

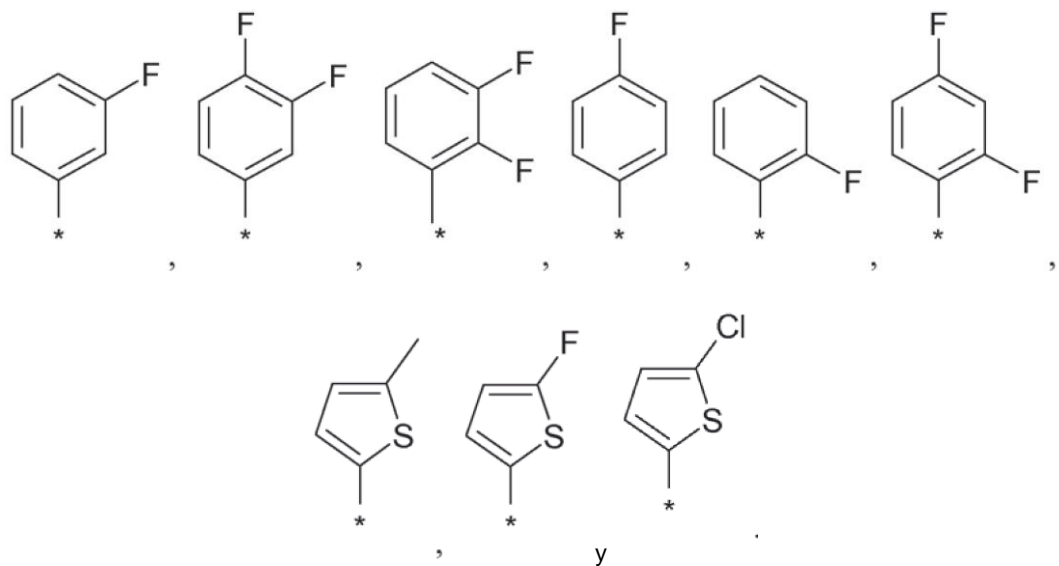


15

En una realización adicional de la presente invención

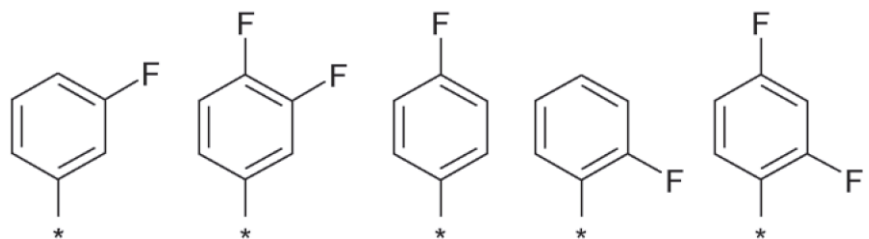
R¹ se selecciona del grupo R^{1e} que consiste en

20



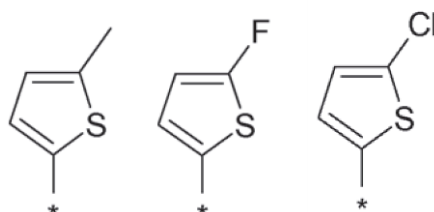
En una realización adicional de la presente invención

R¹ se selecciona del grupo R^{1e'} que consiste en



5

, , , , ,

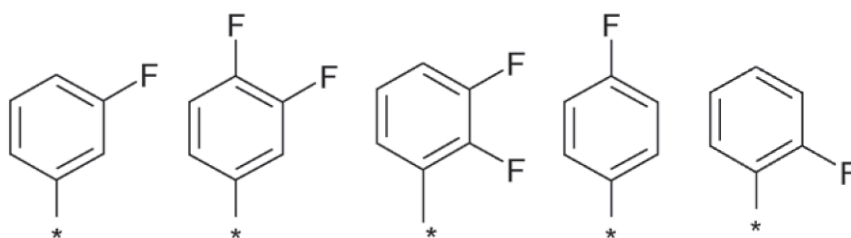


y

En una realización adicional de la presente invención

10

R¹ se selecciona del grupo R^{1f} que consiste en

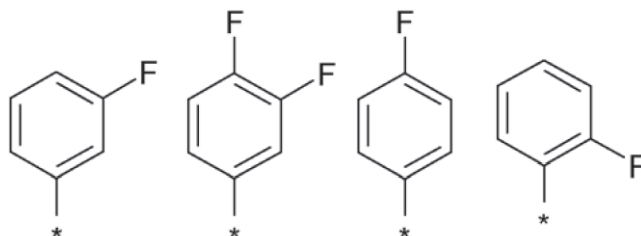


y

15

En una realización adicional de la presente invención

R¹ se selecciona del grupo R^{1g} que consiste en



y

20

En una realización adicional de la presente invención

R³ se selecciona del grupo R^{3b} que consiste en

25

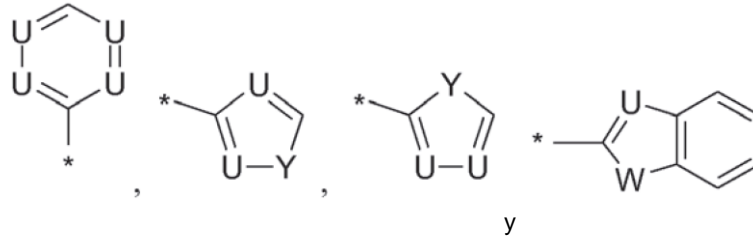
F, Cl, -CH₃, CH₂CH₃ o ciclopropilo, en donde el -CH₃, el -CH₂CH₃ y el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados de F o Cl.

En una realización adicional de la presente invención

R³ se selecciona del grupo R^{3c} que consiste en F, Cl, -CH₃, -CF₃ y ciclopropilo.

En una realización adicional de la presente invención

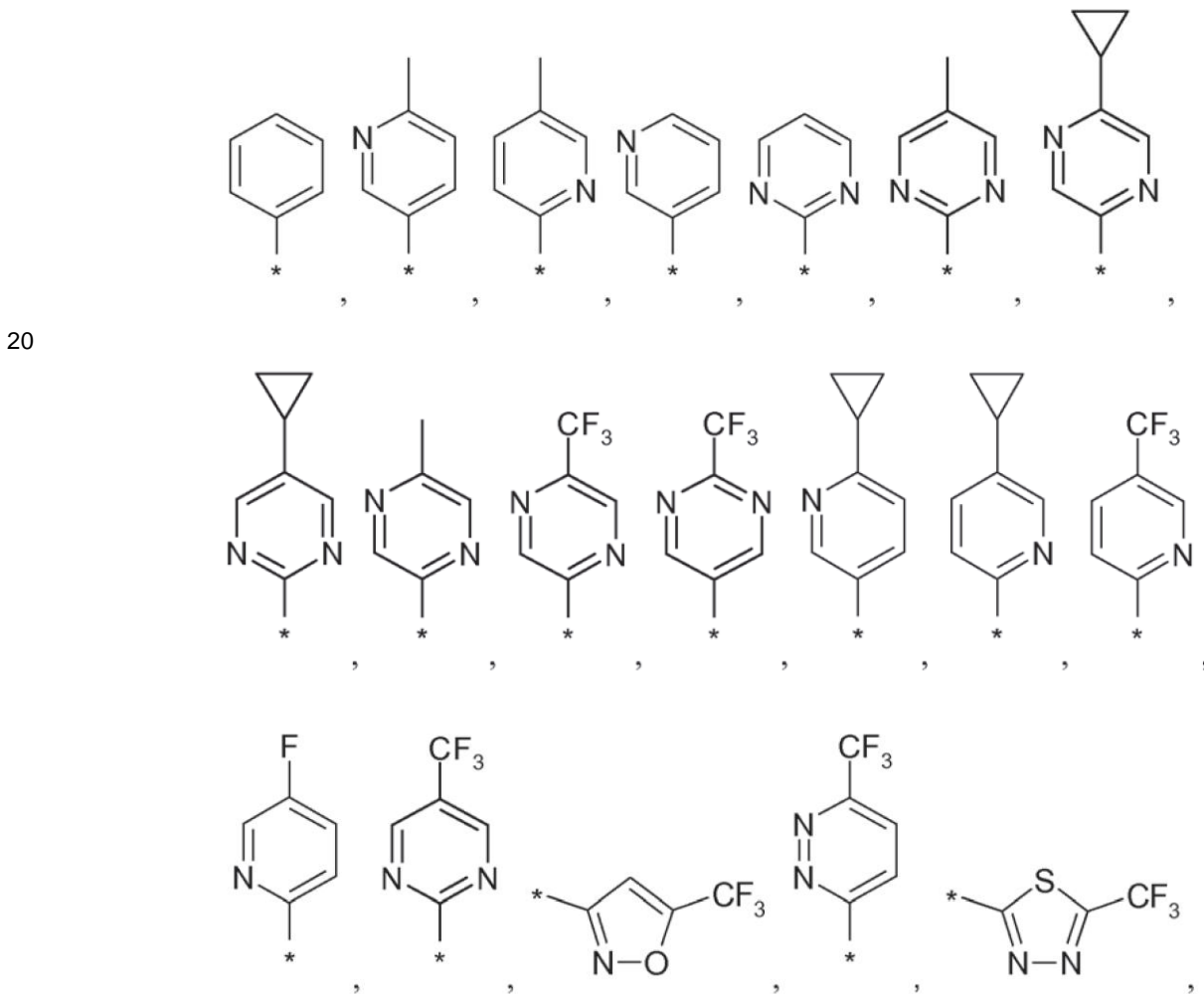
5 R^2 se selecciona del grupo R^{2b} que consiste en naftilo,

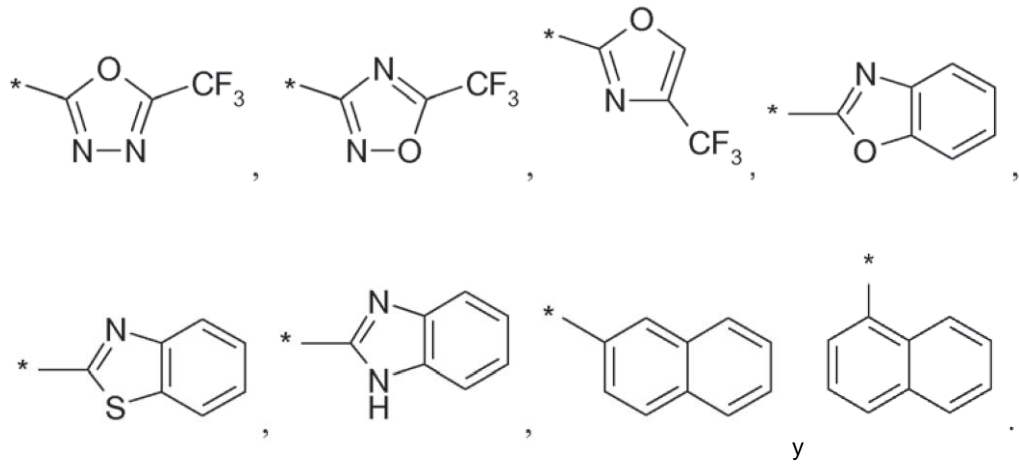


10 en donde U es independientemente entre sí N o CH con la condición de que el sistema de anillo tenga un máximo de tres átomos de N,
 Y es O o S,
 W es O, S o NH y
 en donde los sistemas de anillo mencionados anteriormente están opcionalmente sustituidos con uno o más R^4 , preferiblemente con uno o dos R^4 .

15 En una realización adicional de la presente invención

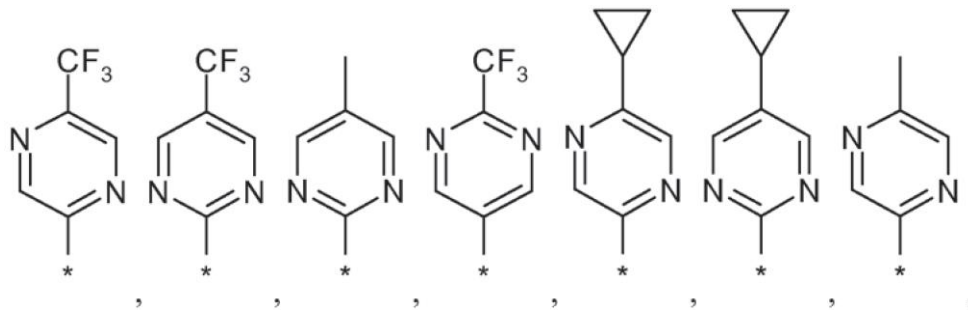
R^2 se selecciona del grupo R^{2c} que consiste en



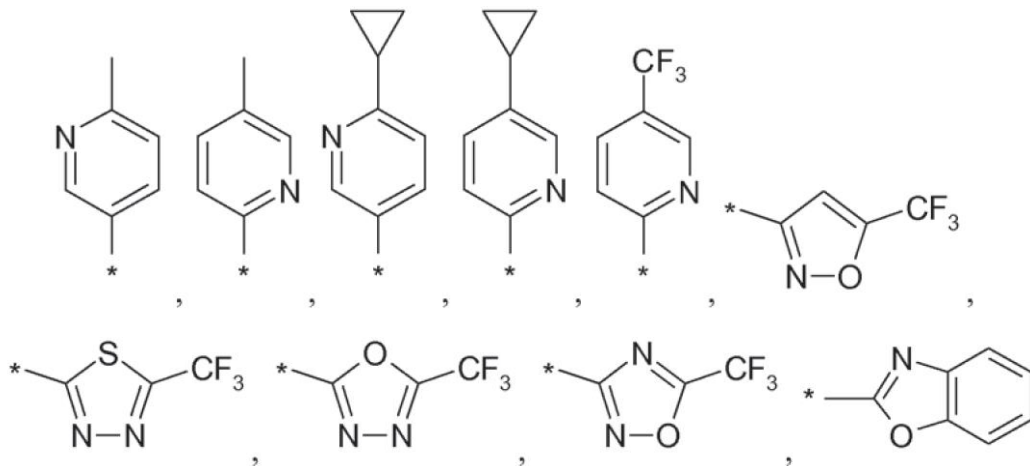


5 En una realización adicional de la presente invención

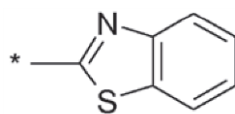
R^{2d} se selecciona del grupo R^{2d} que consiste en



10



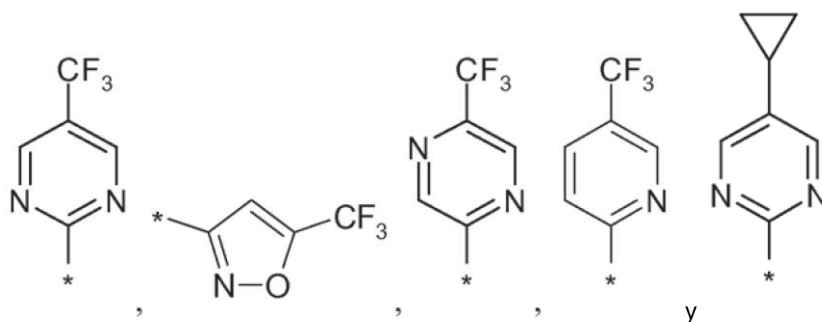
15 y



En una realización adicional de la presente invención

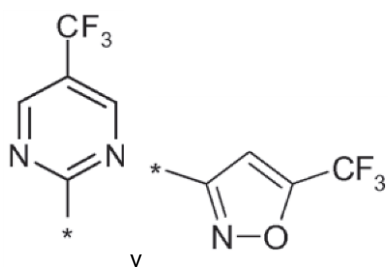
20

R^{2e} se selecciona del grupo R^{2e} que consiste en



En una realización adicional de la presente invención

- 5 R^2 se selecciona del grupo R^{2f} que consiste en



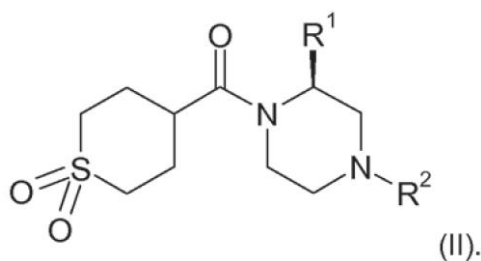
En una realización adicional de la presente invención

- 10 R^4 se selecciona del grupo R^{4b} que consiste en F, Cl, Br, -CN, -CH₃, CH₂CH₃ o ciclopropilo, en donde el -CH₃, el -CH₂CH₃ y el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados de F o Cl.

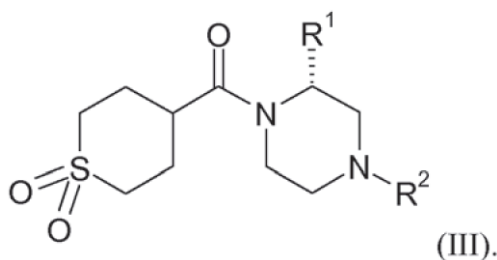
- 15 En una realización adicional de la presente invención

R^4 se selecciona del grupo R^{4c} que consiste en F, Cl, -CN, -CH₃, -CF₃ y ciclopropilo.

- 20 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a compuestos o sales de los mismos de acuerdo con la estructura de fórmula (II):



- 25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos o sales de los mismos de acuerdo con la estructura de fórmula (III):



- 30 Cada R^{1x} , R^{2x} , R^{3x} y R^{4x} representa una realización individual, caracterizada, para el sustituyente correspondiente como se ha descrito anteriormente. Por lo tanto, dadas las definiciones anteriores, las realizaciones individuales

preferidas del primer aspecto de la invención se caracterizan completamente por el término (R^{1x} , R^{2x} , R^{3x} y R^{4x}), en donde para cada índice x se da una cifra individual que varía de "a" a la letra más alta dada anteriormente. Todas las realizaciones individuales descritas por el término entre paréntesis con permutación completa de los índices x, en referencia a las definiciones anteriores, estarán comprendidas por la presente invención.

5 La siguiente tabla 1 muestra, ejemplarmente y en el orden de preferencia creciente desde la primera línea hasta la última línea, tales realizaciones E-1 a E-18 de la invención que se consideran preferidas. Esto significa que la realización E-18, representado por las entradas en la última fila de la Tabla 1, es la forma de realización más preferida.

10

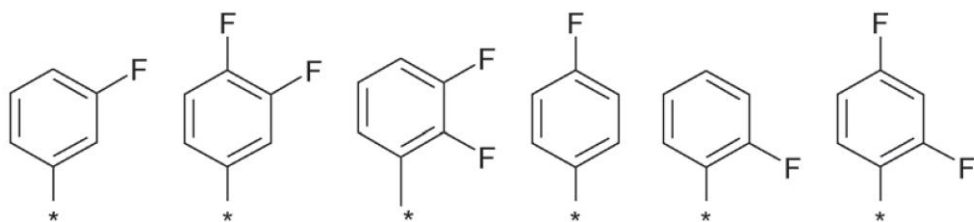
Tabla 1: Realizaciones preferidas E-1 a E-18 de la invención

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
E-1	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}
E-2'	R ^{1b'}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}
E-2	R ^{1b}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}
E-3	R ^{1a}	R ^{2b}	R ^{3a}	R ^{4a}
E-4	R ^{1c}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}
E-5	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3a}	R ^{4a}
E-6	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3a}	R ^{4a}
E-7	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}
E-8	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3c}	R ^{4c}
E-9	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3c}	-
E-10	R ^{1d}	R ^{2b}	-	R ^{4c}
E-11	R ^{1d}	R ^{2c}	-	-
E-12	R ^{1d}	R ^{2d}	-	-
E-13	R ^{1d}	R ^{2e}	-	-
E-14	R ^{1e}	R ^{2e}	-	-
E-14'	R ^{1e'}	R ^{2e}	-	-
E-15	R ^{1f}	R ^{2c}	-	-
E-15'	R ^{1g}	R ^{2c}	-	-
E-16	R ^{1f}	R ^{2d}	-	-
E-16'	R ^{1g}	R ^{2d}	-	-
E-17	R ^{1f}	R ^{2e}	-	-
E-17'	R ^{1g}	R ^{2e}	-	-
E-18	R ^{1f}	R ^{2f}	-	-
E-18'	R ^{1g}	R ^{2f}	-	-

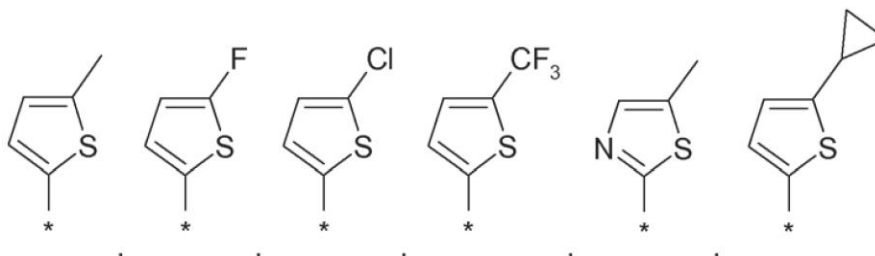
y sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

15 Por consiguiente, por ejemplo, E-10 cubre compuestos de fórmula I, en donde

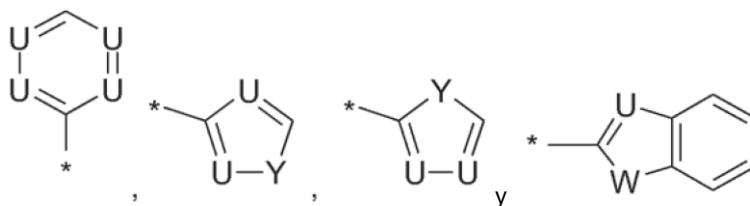
R¹ se selecciona del grupo que consiste en



20



R² se selecciona del grupo que consiste en naftilo,



5 en donde U es independientemente entre sí N o CH con la condición de que el sistema de anillo tenga un máximo de tres átomos de N,
 Y es O o S,
 W es O, S o NH y
 10 en donde los sistemas de anillo mencionados anteriormente están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁴ y en donde

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, -CN, -CH₃, -CF₃ y ciclopropilo.

15 TÉRMINOS Y DEFINICIONES USADOS

Definiciones generales:

20 A los términos que no se definen específicamente en el presente documento se les deben dar los significados que les daría un experto en la materia a la luz de la descripción y el contexto. Como se usa en la memoria descriptiva, sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados indicados y se cumplen las siguientes convenciones.

25 En los grupos, radicales o restos definidos a continuación, el número de átomos de carbono se especifica a menudo después del grupo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Por lo general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el segundo subgrupo nombrado es el punto de unión al radical, por ejemplo, al sustituyente "aril-alquilo C₁₋₃" significa un grupo arilo que está unido a un grupo alquilo C₁₋₃, el último de los cuales está unido al núcleo o al grupo al que está fijado el sustituyente.

30 Puede usarse un asterisco en subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula del núcleo como se ha definido.

Estereoquímica/solvatos/hidratos:

35 A menos que se indique específicamente (por ejemplo, por designadores estereoquímicos, dibujos en perspectiva, etc.), en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una estructura química, fórmula o nombre dado abarcará los tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z etc...) y racematos de los mismos así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros, o mezclas de cualquiera de las formas anteriores en las que existen dichos isómeros y enantiómeros, así como sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos, tales como por ejemplo, hidratos, incluyendo solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

Alquilo:

45 La expresión "alquilo C_{1-n}", en donde n es un número entero de 2 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical denota un radical hidrocarburo ramificado o lineal, saturado, acíclico, con 1 a n átomos de C. Por ejemplo la expresión alquilo C₁₋₅ abarca los radicales H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- and H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-. Arilo:

55 El término "arilo" como se usa en el presente documento, en solitario o en combinación con otro radical, denota un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que pueden fusionarse adicionalmente a un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado. Arilo incluye, aunque si limitación, fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, antraceno, fenantrenilo, tetrahidronaftilo y dihidronaftilo.

Cicloalquilo:

La expresión "cicloalquilo C_{3-n}", en donde n es un número entero de 4 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical denota un radical hidrocarburo no ramificado, saturado, cíclico, con 3 a n átomos de C. Por ejemplo, el término cicloalquilo C₃₋₇ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

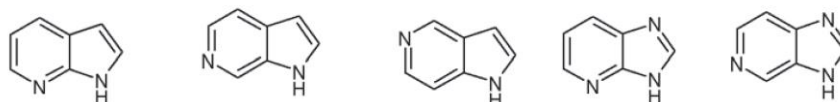
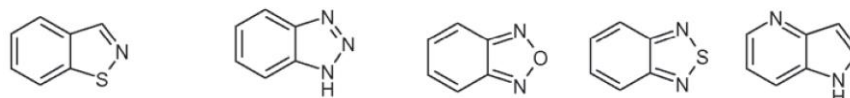
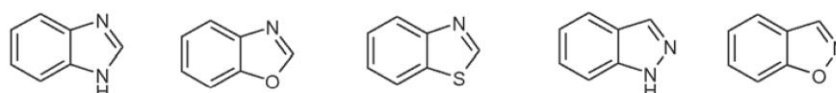
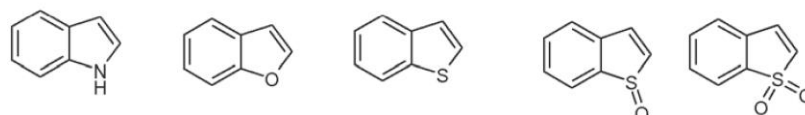
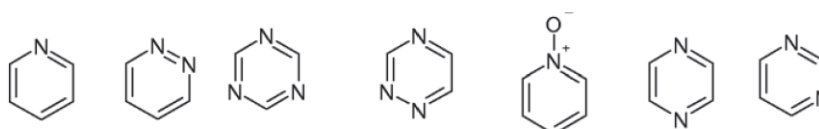
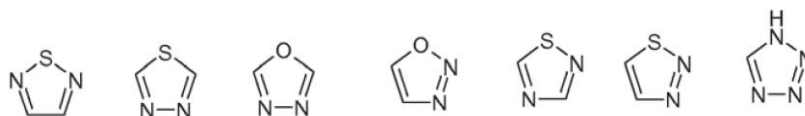
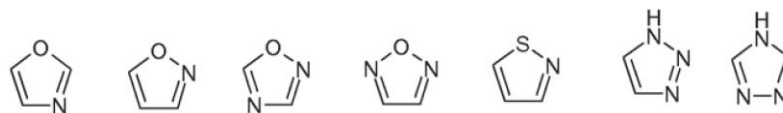
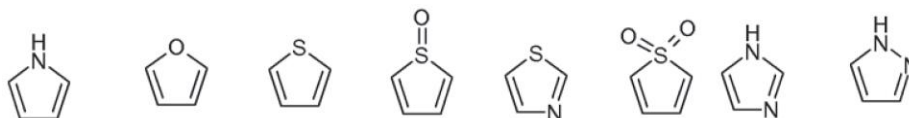
5 Halógeno:

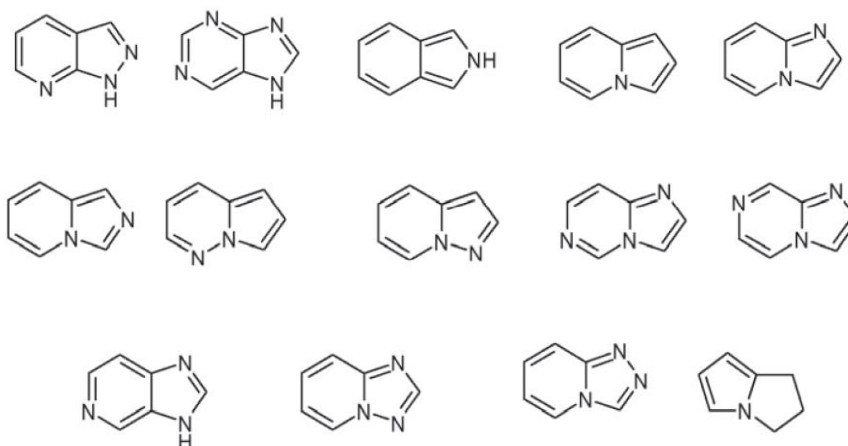
El término halógeno generalmente denota flúor, cloro, bromo y yodo.

10 Heteroarilo:

El término "heteroarilo" significa un sistema de anillo mono o policíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S (O)_r, en donde r = 0, 1 o 2, que consiste en 5 a 14 átomos en el anillo en donde al menos uno de los heteroátomos es parte del anillo aromático. El término "heteroarilo" pretende incluir todas las formas isoméricas posibles.

15 Así, el término "heteroarilo" incluye las siguientes estructuras ejemplares que no se representan como radicales ya que cada forma se puede unir mediante un enlace covalente a cualquier átomo siempre y cuando se mantengan las valencias apropiadas:





5

Muchos de los términos dados anteriormente pueden usarse repetidamente en la definición de una fórmula o grupo y, en cada caso, tienen uno de los significados dados anteriormente, independientemente entre sí.

10 Sales:

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, y proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

15

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Por ejemplo, tales sales incluyen sales de amonio, L-arginina, betaína, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, (2,2'-iminobis(etanol)) dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, 2-aminoetanol, etilendiamina, N-etil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, hidróxido sódico, (2,2,2"-nitrilotris(etanol)) trietanolamina, trometamina, hidróxido de cinc, ácido acético, ácido 2,2-dicloro-acético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido 4-acetamido-benzoico, ácido (+)-alcanfórico, ácido (+)-alcanfor-10-sulfónico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido decanoico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etilendiaminotetraacético, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, glicina, ácido glicólico, ácido hexanoico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, lisina, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido octanoico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico (ácido embónico), ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido (-)-L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico. Pueden formarse sales adicionales farmacéuticamente aceptables con cationes de metales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y similares. (véase también Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

20

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse por métodos convencionales a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de base o ácido libre de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánico como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos.

25

Sales de otros ácidos distintos a los mencionados anteriormente que, por ejemplo, son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales trifluoroacetato), también comprenden una parte de la invención.

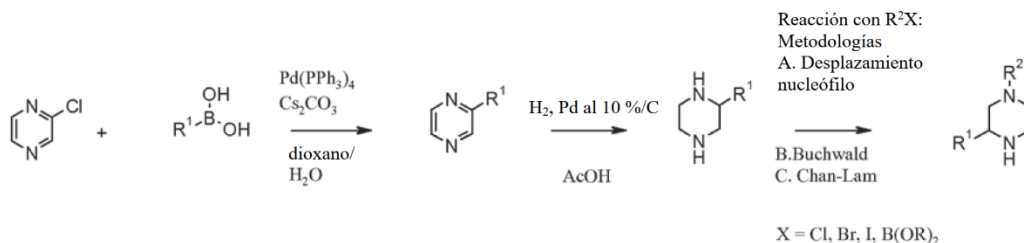
30

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden obtenerse usando métodos de síntesis conocidos en principio. Preferiblemente, los compuestos se obtienen por los siguientes métodos de acuerdo con la invención que se describen con más detalle a continuación en el presente documento.

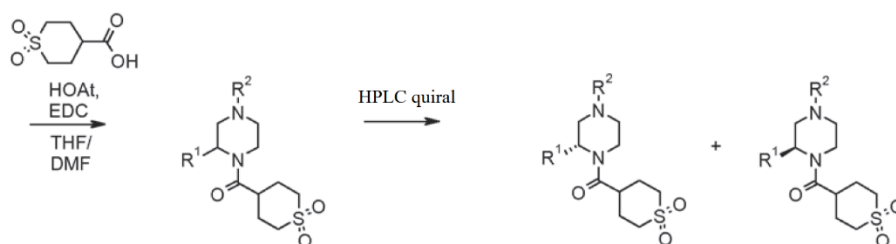
PREPARACIÓN

5 Los siguientes esquemas ilustrarán de forma general cómo fabricar los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) y los compuestos intermedios correspondientes a modo de ejemplo. Los sustituyentes abreviados pueden ser como se han definido anteriormente si no se definen de otra manera dentro del contexto de los esquemas.

Esquema 1



10

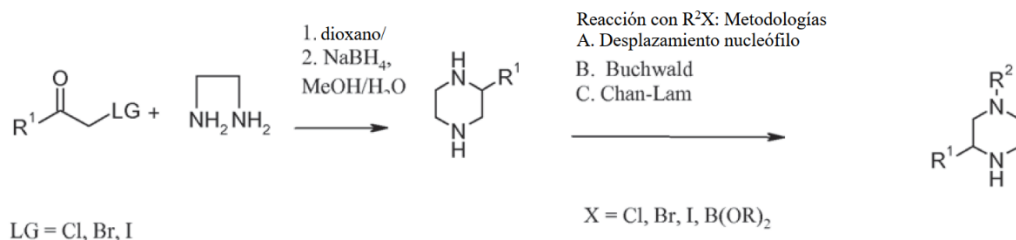


15

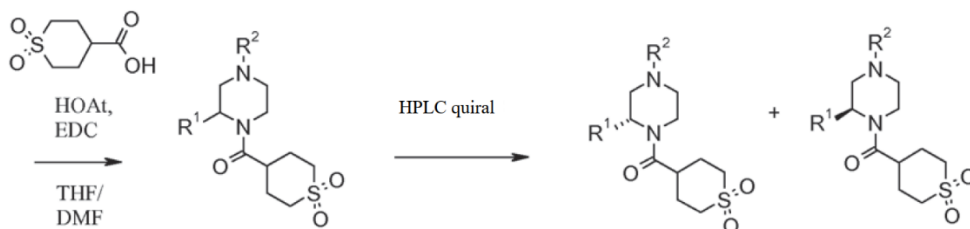
Esquema 1: En una primera etapa, se realiza una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki, a partir de 2-cloropiridina disponible en el mercado y el derivado de boro deseado, (cfr. Saito R., Tokita M., Uda K., Tetrahedron, 2009, 3019-3026); La siguiente etapa de hidrogenación permite obtener el derivado de piperazina que lleva un sustituyente en la posición 2 (R¹) (cfr. Blythin D., Chen X., Piwinski J.J., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, 3161-3165). El sustituyente R² se introduce entonces mediante un procedimiento de arilación (cfr. Huang X., Buchwald S.L. Et al., J. Am. Chem. Soc., 2003, 6653-6655. Scanio M., Shi L. et al., J. Med. Chem., 2011, 7678-7692. Charles M., Schultz P., Buchwald S.L., Org. Lett., 2005, 3965-3968. Chan D.M.T., Monaco K.L. et al., Tetr. Lett., 1998, 2933-2936. Chan D.M.T., Lam. P.Y.S. et al, Tetr. Lett., 2003, 3863-3866.) y el acoplamiento final de la amida permite obtener los compuestos finales como mezclas racémicas. Los enantiómeros únicos pueden obtenerse después de la separación de las mezclas racémicas correspondientes mediante HPLC empleando una fase estacionaria quiral.

20

Esquema 2



25



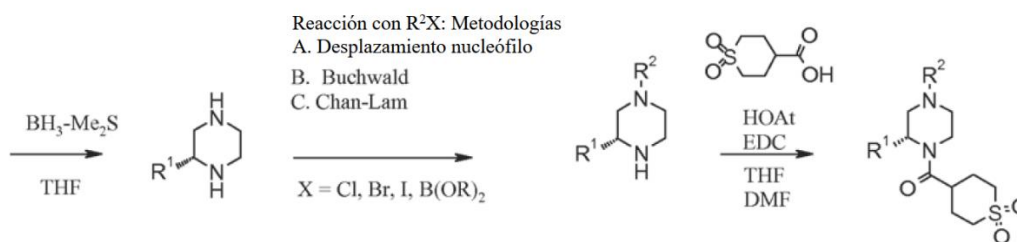
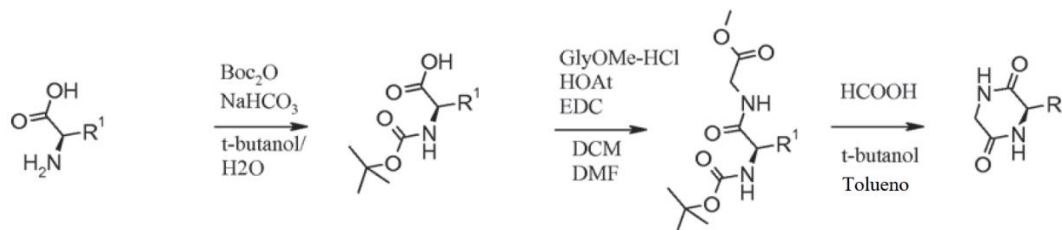
Esquema 2: En la primera etapa, la α -halocetona se hace reaccionar con etano-1,2-diamina para proporcionar, después del tratamiento con un agente reductor, tal como borohidruro de sodio, el derivado de piperazina sustituido en la posición 2 (R^1) (cfr. Jirkovsky I., Santroch G. et al, J. Med. Chem., 1987, 388-394). El sustituyente R^2 se introduce mediante un procedimiento de arilación y el acoplamiento final de la amida permite obtener los compuestos

5

finales como mezclas racémicas. Los enantiómeros únicos pueden obtenerse después de la separación de las mezclas racémicas correspondientes mediante HPLC empleando una fase estacionaria quiral.

10

Esquema 3



15

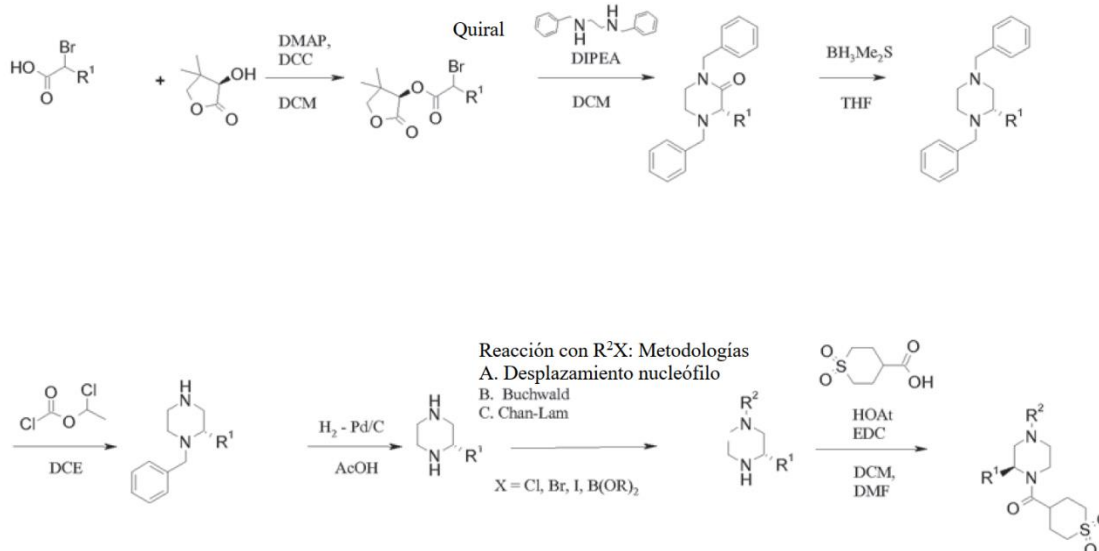
Esquema 3: en la primera etapa, el derivado de glicina enantioméricamente puro se somete a un etapa de protección; tiene lugar entonces una formación de amida seguida del cierre del anillo realizado en condiciones ácidas. El derivado de di-cetopiperazina se reduce entonces con borano para proporcionar el derivado de piperazina enantioméricamente puro que lleva el sustituyente deseado en la posición 2 (R^1).

20

El sustituyente R^2 se introduce mediante un procedimiento de arilación y el acoplamiento de la amida permite obtener los compuestos finales. Esta ruta permite obtener los compuestos finales con configuración absoluta conocida (cfr. M. Barfield, F.A.Al-Obeidi, V.J.Hruby y S.R.Walter, J.Am.Chem.Soc.,1982,104, 3302-3306 y D.E.Nitecki,B. Halpern, J.W. Westley, Journal of Organic Chemistry 1967, 864).

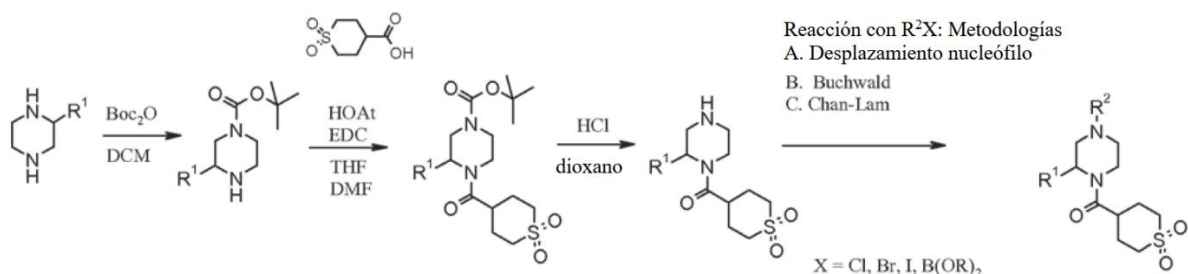
25

Esquema 4



Esquema 4: en la primera etapa, la (R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-dihidrofuran-2-ona enantioméricamente pura se acila con un derivado de ácido α -halogenado; la siguiente etapa permite obtener el derivado de piperazinona que se reduce entonces con borano; el grupo bencilo se elimina en dos etapas consecutivas, el sustituyente R^2 se introduce mediante un procedimiento de arilación y el acoplamiento de la amida permite obtener los compuestos finales. Esta ruta permite obtener los compuestos finales con configuración absoluta conocida (cfr. Jung in Jang, Seock Yong Kang, Kyoung Hee Kang, Yong Sun Park, Tetrahedron, 2011, 6221-6226).

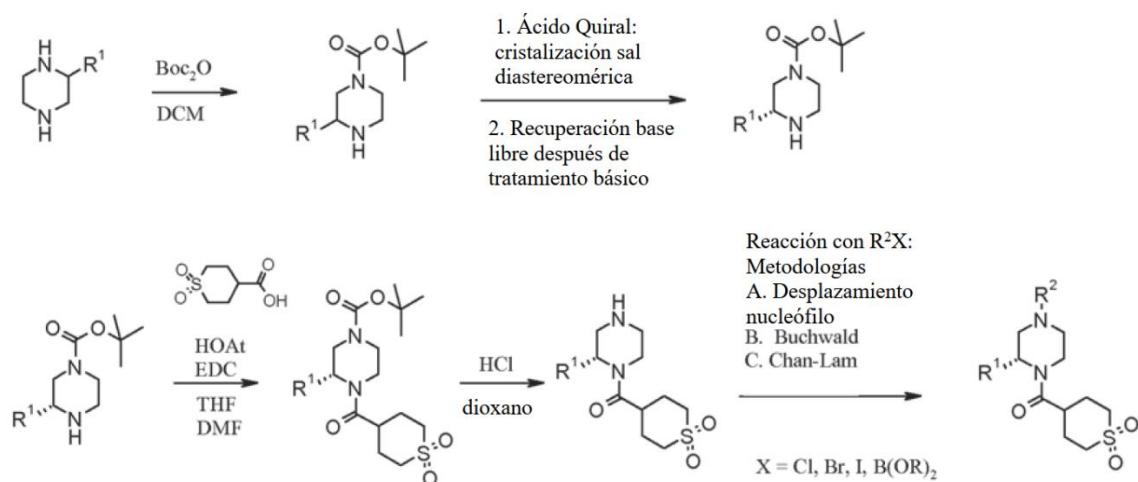
Esquema 5



Esquema 5: los derivados de piperazina obtenidos como se describe en los Esquemas 1-3 pueden someterse a una etapa de protección antes de la formación del derivado de amida; el grupo protector se elimina y la etapa final se caracteriza por la introducción del sustituyente R^2 aplicando procedimientos bibliográficos conocidos.

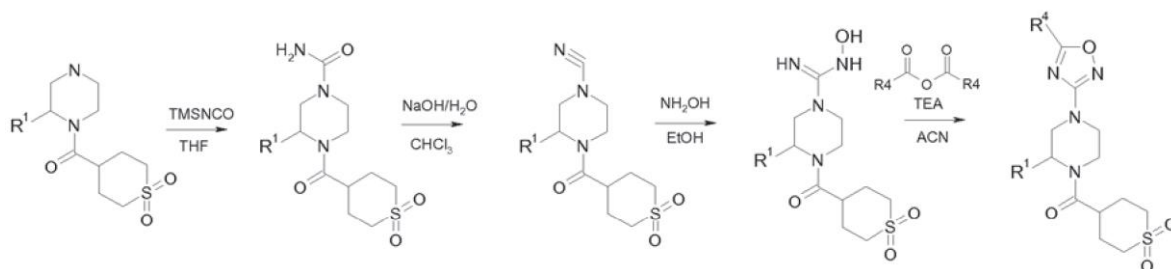
Los enantiómeros únicos pueden obtenerse después de la separación de las mezclas racémicas correspondientes mediante HPLC empleando una fase estacionaria quiral.

Esquema 6



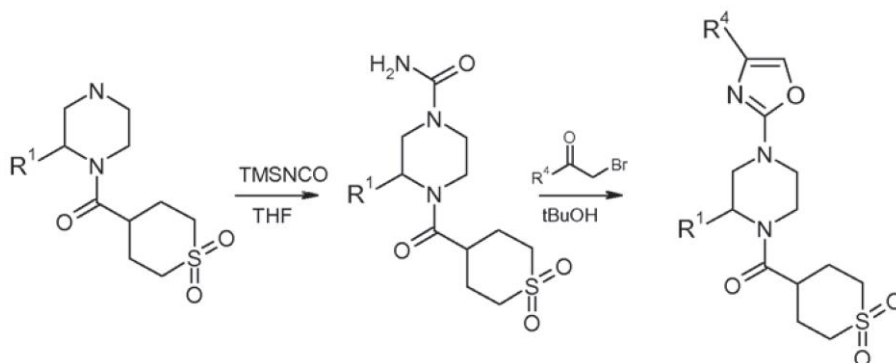
Esquema 6: los derivados de piperazina obtenidos como se describe en los Esquemas 1-3 pueden experimentar, después de un etapa de protección, una reacción de formación de sal diastereomérica después del tratamiento con un ácido carboxílico enantioméricamente puro; la sal diastereomérica se puede cristalizar y después de un tratamiento básico, el derivado de piperazina enantioméricamente puro se convierte en un derivado de amida. El grupo protector se elimina y el sustituyente R^2 se introduce mediante un procedimiento de arilación realizado de acuerdo con los procedimientos bibliográficos descritos.

Esquema 7

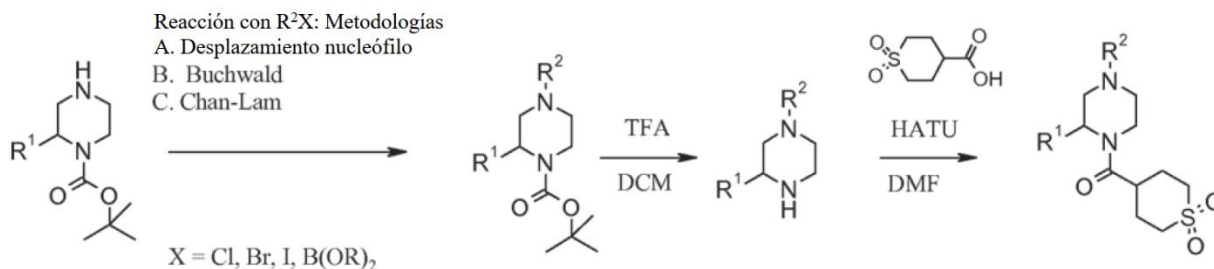


- 5 Esquema 7: en la primera etapa el derivado de piperazina-amida, obtenido como se describe en el esquema 5, experimenta una reacción con isocianato de trimetilsililo para formar la urea intermedia; después de la deshidratación por tratamiento con NaOH y CHCl_3 , el derivado de ciano puede experimentar una reacción con hidroxilamina y posterior ciclación con un anhídrido adecuado para obtener el derivado de oxadiazol.
- 10 Los enantiómeros únicos pueden obtenerse después de la separación de las mezclas racémicas correspondientes mediante HPLC empleando una fase estacionaria quiral.

Esquema 8

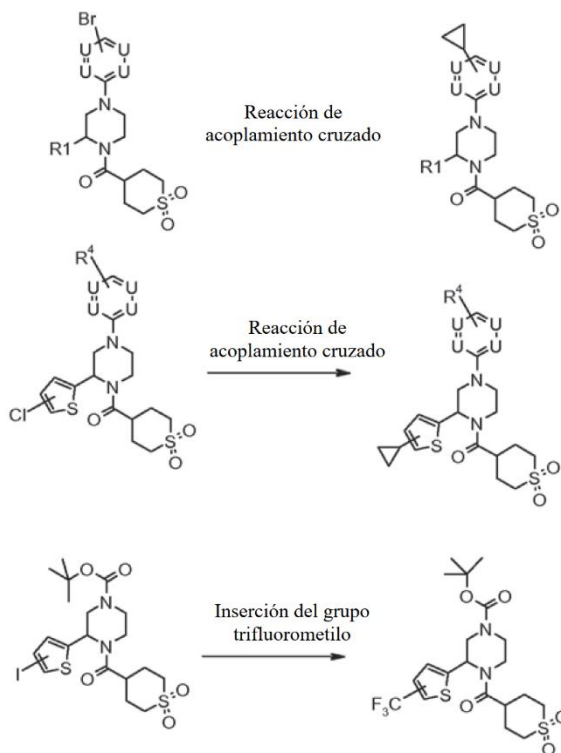


- 15 Esquema 8: la urea intermedia, obtenida por reacción del derivado de piperazina-amida como se describe en el Esquema 7, se somete a una reacción de ciclación con una bromometilcetona adecuada para obtener el derivado de oxazol.
- 20 Los enantiómeros únicos pueden obtenerse después de la separación de las mezclas racémicas correspondientes mediante HPLC empleando una fase estacionaria quiral. Esquema 9



- 25 Esquema 9: en la primera etapa el sustituyente R^2 se introduce en el derivado de piperazina protegido con Boc mediante un procedimiento de arilación, entonces se elimina el grupo protector y la amina resultante puede experimentar una reacción con el ácido carboxílico para obtener el producto final. Los enantiómeros únicos pueden obtenerse después de la separación de las mezclas racémicas correspondientes mediante HPLC empleando una fase estacionaria quiral.
- 30

Esquema 10



5 Esquema 10: En el caso de que R^1 y R^2 contengan un átomo de halógeno, la sustitución en R^1 y R^2 se puede lograr usando las metodologías sintéticas descritas; la inserción del anillo de ciclopropilo se puede obtener aplicando la metodología descrita en: Hasnik Z., Pohl R., Hocek M., *Synthesis*, 2009, 1309-1317; la inserción del grupo trifluorometilo se puede lograr aplicando la metodología descrita en: Feng-Ling Qing, Junfa Fan, Hong-Bin Sun and Xiang-Jun Yue, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1997, 3053-3057.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden obtener ventajosamente usando los métodos descritos en los ejemplos que siguen, que también pueden combinarse para este propósito con métodos conocidos por el experto de la bibliografía.

15 MÉTODO DE TRATAMIENTO

La presente invención se refiere a compuestos, que se consideran eficaces en el tratamiento de enfermedades ("compuestos activos" de acuerdo con la fórmula general (I) y específicamente las clases de familia de compuestos y sus miembros). Estos compuestos activos de acuerdo con la invención son inhibidores eficaces y selectivos del transportador de glicina-1 (GlyT1). Así, los conceptos medicinales discutidos anteriormente, específicamente en la sección "Antecedentes de la invención" en la parte de introducción de esta descripción, se consideran de gran interés como campo de aplicación para los compuestos activos de la presente invención. Los compuestos activos de la presente invención pueden usarse para el desarrollo de medicamentos. Tales medicamentos se utilizarán preferiblemente para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición de GlyT1 puede desarrollar un efecto terapéutico, profiláctico o un efecto modificador de la enfermedad. Preferiblemente, los medicamentos se usarán para tratar enfermedades tales como psicosis, disfunción en la memoria y el aprendizaje, esquizofrenia (síntomas positivos y negativos de esquizofrenia y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia), demencia tal como enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades en las que los procesos cognitivos están deteriorados, tales como trastornos por déficit de atención, enfermedad de Parkinson, epilepsia y/o trastorno bipolar.

Los medicamentos son para su uso en un método, preferiblemente un método terapéutico, o un método para mejorar la percepción, concentración, la cognición, aprendizaje o memoria, como los que ocurren en particular en afecciones, enfermedades y/o síndromes tales como: deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo leve amnésico, trastornos de aprendizaje y memoria asociados con la edad, pérdidas de memoria asociadas con la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, ictus, demencia que ocurre después de un ictus (demencia posterior a un ictus), demencia postraumática, disminución general de la concentración, disminución de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer leve, enfermedad de Alzheimer de leve a moderada, enfermedad de Alzheimer de moderada a grave, enfermedad de Alzheimer prodrómica, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales, incluyendo síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal,

esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal, psicosis de Korsakoff o deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia, fase prodrómica de la esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, depresión, enfermedad de Parkinson, epilepsia, trastorno esquizoafectivo o trastorno bipolar.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al tratamiento de una enfermedad que es accesible por inhibición de GlyTI, en particular trastornos del sueño como insomnio o narcolepsia, trastorno bipolar, depresión, trastornos por uso/trastornos por abuso de sustancias, trastornos de la audición, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, dolor inflamatorio, dolor neuropático, trastornos del espectro autista o trastornos del control de los impulsos.

Así, el aspecto médico de la presente invención se puede resumir en que se considera que un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se define en el presente documento, en particular los compuestos activos de especies específicamente definidos para su uso en o como medicamento.

Tal medicamento es preferiblemente para un efecto terapéutico o profiláctico, preferiblemente un método terapéutico en el tratamiento de una enfermedad del SNC.

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

En un uso alternativo, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad accesible por la inhibición de GlyTI.

En un uso alternativo, el medicamento es para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia (síntomas positivos y negativos) o el deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer o con esquizofrenia.

El intervalo de dosis de un compuesto activo de la presente invención aplicable por día es usualmente de 0,1 a 5000 mg, preferiblemente de 0,1 a 1000 mg, preferiblemente de 2 a 500 mg, más preferiblemente de 5 a 250 mg, lo más preferiblemente de 10 a 100 mg. Una unidad de dosificación (por ejemplo, un comprimido) puede contener preferiblemente entre 2 y 250 mg, particularmente preferiblemente entre 10 y 100 mg de los compuestos activos de acuerdo con la invención.

Otro aspecto de la invención atañe a los compuestos activos de la invención para su uso en un método terapéutico o para su uso como medicamento. Si se indica, el método terapéutico o el medicamento es preferiblemente para el tratamiento de una afección o una enfermedad seleccionada del grupo de afecciones o enfermedades como se ha descrito anteriormente en esta sección, que se titula "Método de tratamiento".

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

Las preparaciones adecuadas para administrar los compuestos activos de acuerdo con la invención serán evidentes para los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, pastillas para chupar, trociscos, soluciones, jarabes, elixires, sobrecitos, inyectables, inhaladores y polvos, etc. El contenido de los compuestos farmacéuticamente activos debe estar en el intervalo de 0,05 a 90 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 50 % en peso de la composición en su conjunto.

Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando uno o más compuestos activos de acuerdo con la fórmula (I) con excipientes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes, vehículos, disgregantes, adyuvantes, tensioactivos, aglutinante y/o lubricantes. Los comprimidos también pueden consistir en varias capas.

50 Ejemplos

Ejemplos que podrían ilustrar posibles formulaciones farmacéuticas, sin pretender que sean limitantes: El término "sustancia activa" denota uno o más compuestos activos de acuerdo con la invención, incluidas las sales de los mismos. En el caso de una de las combinaciones mencionadas anteriormente con una o más de otras sustancias activas, el término "sustancia activa" también puede incluir las sustancias activas adicionales. Se deben considerar los procedimientos convencionales para la preparación de cualquiera de las formulaciones farmacéuticas mencionadas en el presente documento.

CÁPSULAS DE GELATINA DURA

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

COMPOSICION de SUPOSITORIO

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

COMPRIMIDOS

sustancia activa	100,0 mg	150,0 mg
lactosa	80,0 mg	89,0 mg
almidón de maíz	34,0 mg	40,0 mg
polivinilpirrolidona	4,0 mg	10,0 mg
estearato de magnesio	2,0 mg	1,0 mg
	<hr/>	<hr/>
	220,0 mg	290,0 mg

TERAPIA DE COMBINACIÓN

5 COMBINACIÓN CON OTRAS SUSTANCIAS ACTIVAS

- En otro aspecto, la presente invención se refiere a una terapia de combinación en la que un compuesto activo de acuerdo con la presente invención se administra junto con otro compuesto activo. Por consiguiente, la invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que proporcionan dicha combinación de ingredientes activos, en donde uno de los cuales es un compuesto activo de la presente invención. Dichas combinaciones pueden ser combinaciones de dosis fija (los ingredientes activos que se van a combinar están sujetos a la misma formulación farmacéutica) o combinaciones de dosis libre (los ingredientes activos están en formulaciones farmacéuticas separadas).
- En consecuencia, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una combinación de cada uno de los compuestos activos de la presente invención, preferiblemente al menos un compuesto activo de acuerdo con la presente invención, con otro compuesto activo, por ejemplo seleccionado del grupo de antipsicóticos tales como haloperidol, clozapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, asenapina y olanzapina; antidepresivos tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores dobles de la recaptación de serotonina/noradrenalina; estabilizadores del humor tales como valproato de litio y lamotrigina; inhibidores de beta-secretasa; inhibidores de gamma-secretasa; moduladores de gamma-secretasa; inhibidores de la agregación de amiloide tales como, por ejemplo, siloiloinositol; sustancias neuroprotectoras y/o modificadoras de la enfermedad que actúan directa o indirectamente; antioxidantes, tales como, por ejemplo, vitamina E, ginko biloba o ginkgolida; sustancias antiinflamatorias, tales como, por ejemplo, inhibidores de COX, AINE que tienen adicional o exclusivamente propiedades reductoras de A β (Abeta); inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como estatinas; inhibidores de la acetilcolina esterasa, tales como donepezil, rivastigmina, tacrina, galantamina; antagonistas del receptor de NMDA tales como, por ejemplo, memantina; agonistas del receptor de AMPA; moduladores positivos del receptor de AMPA, AMPcinas, inhibidores del transportador de glicina 1; inhibidores de la recaptación del receptor de monoamina; sustancias que modulan la concentración o liberación de neurotransmisores; sustancias que inducen la secreción de la hormona del crecimiento, tales como mesilato de ibutamoren y capromorelina; antagonistas o agonistas inversos del receptor CB-1; antibióticos tales como minociclina o rifampicina; inhibidores de PDE1, PDE2, PDE4, PDE5, PDE9 o PDE10, agonistas inversos del receptor de GABAA; agonistas inversos del receptor GABAA alfa5; antagonistas del receptor de GABAA; agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos del receptor nicotínico; agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos del receptor nicotínico alfa4beta2; agonistas o agonistas parciales o moduladores alostéricos positivos del receptor nicotínico alfa7; antagonistas del receptor de histamina H3; agonistas o agonistas parciales del receptor 5-HT4; antagonistas del receptor 5-HT6; antagonistas del receptor adrenérgicos alfa2, antagonistas de calcio; agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos del receptor muscarínico M1; antagonistas del receptor muscarínico M2; antagonistas del receptor muscarínico M4; moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico M4; moduladores alostéricos positivos del receptor metabotrópico de glutamato 5; antagonistas del receptor metabotrópico de glutamato 2; agonistas del receptor metabotrópico de glutamato 2/3; moduladores alostéricos positivos del receptor metabotrópico de glutamato 2 y otras sustancias que modulan los receptores o enzimas de tal manera que aumenta la eficacia y/o seguridad de los compuestos activos de acuerdo con la invención y/o se reducen los efectos secundarios no deseados.
- Los compuestos activos de acuerdo con la invención también pueden usarse en combinación con inmunoterapias tales como, por ejemplo, inmunización activa con Abeta o partes de la misma o inmunización pasiva con anticuerpos anti-Abeta humanizados o fragmentos de anticuerpos para el tratamiento de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.
- Los compuestos activos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con antipsicóticos como haloperidol, flupentixol, fluspirileno, clorprotixeno, protipendilo, levomepromazina, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, paliperidona, amisulprida, ziprasidona, aripiprazol, sulpirida, zotepina, sertindol, flufenazina, perfenazina, perazina, promazina, clorpromazina, levomepromazina, benperidol, bromperidol, pimozida, melperona, pipamperona, iloperidona, asenapina, perospirona, blonanserina, lurasidona.
- Los compuestos activos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con antidepresivos como clorhidrato de amitriptilina imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMINA), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL).

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

Las combinaciones de acuerdo con la presente invención pueden proporcionarse simultáneamente en una única forma farmacéutica, es decir, en forma de una preparación combinada, por ejemplo, los dos componentes pueden incorporarse en un comprimido, por ejemplo, en diferentes capas de dicho comprimido. La combinación también se puede proporcionar por separado, en forma de combinación libre, es decir, los compuestos activos de la presente invención se proporcionan en una forma farmacéutica y uno o más de los compañeros de combinación mencionados anteriormente se proporcionan en otra forma farmacéutica. Estas dos formas farmacéuticas pueden ser formas farmacéuticas iguales, por ejemplo una administración conjunta de dos comprimidos, uno que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto activo de la presente invención y otro que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compañero de combinación mencionado anteriormente. También es posible combinar diferentes formas de administración, si se desea. Se puede proporcionar cualquier tipo de formas de administración adecuadas.

El compuesto activo de acuerdo con la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en combinación con otra sustancia activa puede usarse simultáneamente o en momentos escalonados, pero particularmente cercanos en el tiempo. Si se administran simultáneamente, las dos sustancias activas se administran juntas al paciente; si se administran en momentos escalonados, los dos principios activos se administran al paciente sucesivamente en un periodo inferior o igual a 12, particularmente inferior o igual a 6 horas.

Las formas farmacéuticas o de administración no están limitadas; en el marco de la presente invención, se puede usar cualquier forma farmacéutica adecuada. Ejemplarmente, las formas farmacéuticas pueden seleccionarse de preparaciones sólidas tales como parches, comprimidos, cápsulas, píldoras, microgránulos, grageas, polvos, troscos, supositorios, preparaciones líquidas tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, gotas, jarabes, elixires o preparaciones gaseosas tales como aerosoles, pulverizadores y similares.

Las formas farmacéuticas se formulan ventajosamente en unidades de dosificación, estando adaptada cada unidad de dosificación para suministrar una dosis única de cada componente activo presente. Dependiendo de la vía de administración y la forma farmacéutica, los ingredientes se seleccionan en consecuencia.

La dosificación para los compañeros de combinación mencionados anteriormente puede ser convenientemente 1/5 de la dosis más baja normalmente recomendada hasta 1/1 de la dosis normalmente recomendada.

Las formas farmacéuticas se administran al paciente, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 veces al día, dependiendo de la naturaleza de la formulación. En el caso de formulaciones retardantes o de liberación prolongada u otras formulaciones farmacéuticas, esto mismo puede aplicarse de manera diferente (por ejemplo, una vez a la semana o mensualmente, etc.). Se prefiere que los compuestos activos de la invención se administren tres o menos veces, más preferiblemente una o dos veces al día.

ENSAYO BIOLÓGICO

Efecto *in vitro*:

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

Protocolo de ensayo de GlyT1:

Las células que expresan de manera endógena el transportador GlyT1 como las células JAR (células de coriocarcinoma placentario humano; por ejemplo, documento WO 2008/002583) o células SK-N-MC (células de neuroblastoma humano; Depoortere et al., 2005, Neuropsychopharmacology 30:1963-1985) o neuronas o células primarias que se han transfectado con un plásmido que codifica el ADNc de un transportador GlyT1 funcional y expresan GlyT1 de manera estable o transitoria (por ejemplo, documento WO 2006/08200), se pueden usar para controlar la absorción de glicina en las células. Se pueden aplicar diferentes protocolos para la determinación de la absorción de glicina en las células descritas anteriormente para identificar y clasificar los compuestos que interfieren con la absorción de glicina en la célula seleccionada. Los compuestos descritos en los ejemplos a continuación se caracterizaron usando células SK-N-MC humanas (número ATCC HTB-10) que expresan endógenamente el transportador GlyT1 que es responsable de la absorción de glicina en estas células y la absorción de glicina en estas células se controla usando el formato de ensayo Cytostar-T (GE Healthcare, RPNQ0162) que se basa en la glicina radioactiva captada por las células y que se acerca al centelleador contenido en la base de la placa. La desintegración radiactiva se convierte en una señal luminosa basada en la integración de la matriz de centelleo en la

ES 2 745 555 T3

placa de ensayo. La captación se registra como cinética y la pendiente de los recuentos medidos a lo largo del tiempo se utiliza para calcular la CI_{50} .

5 En detalle, las células SK-N-MC se siembran en placas de ensayo Cytostar-T de 96 pocillos a una densidad de 200.000 células/pocillo y se cultivan durante 16-18 horas para confluencia en medio de crecimiento según lo recomendado por ATCC. Antes de comenzar el ensayo, las células se lavan una vez con HBSS (solución salina tamponada de Hank; Sigma, H8264) cont. alanina 5 mM (referida aquí como HBSS/Ala) y luego se añaden los siguientes reactivos:

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

15 En el ensayo final, la concentración de glicina es de 500 nM (250 nM derivado de 3 H-glicina Perkin Elmer, de glicina no marcada 250 nM), La concentración de DMSO es del 1 %.

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

25 Para calcular la absorción, la pendiente en el intervalo lineal de la cinética se determina usando GraphPadPrism y para las diferentes pendientes en las concentraciones seleccionadas CI_{50} se calculan mediante el ajuste de curvas usando el software GraphPadPrism.

30 La absorción máxima de glicina en cada experimento se determina por incubación de células SK-N-MC con sustrato pero sin inhibidor. La absorción inespecífica de glicina por las células se determina incubando las células con sustrato y un inhibidor de GlyT1 de referencia, por ejemplo, RG-1678 10 μ M (Pinard et al., 2010, J. Med. Chem. 53(12):4603-14).

Los compuestos se diluyen de stocks de 10 mM y, en general, para la determinación de CI_{50} se utilizan 8 concentraciones de compuestos.

Tabla: Datos CI_{50}

Número de ejemplo	CI_{50} [nM]	Número de ejemplo	CI_{50} [nM]
1	4	82	9
2	5	83	27
3	9620*	84	19
4	9	85	60
5	5	86	46
6	175	87	10
7	9	88	48
8	4	89	14
9	680	90	30
10	11	91	41
11	6	92	9
12	180	93	8
13	5	94	6
14	5	95	40
15	2972*	96	3
16	40	97	4
17	35	98	7
18	4	99	3
19	84	100	7
20	133	101	6
21	5	102	3
22	57	103	87
23	56	104	18
24	98	105	24
25	23	106	8
26	11	107	12

35

ES 2 745 555 T3

(continuación)

Número de ejemplo	CI50 [nM]	Número de ejemplo	CI50 [nM]
27	14	108	37
28	103	109	18
29	20	110	40
30	60	111	7
31	4	112	242
32	4	113	9
33	31	114	10
34	30	115	153
35	9	116	125
36	93	117	7
37	69	118	32
38	16	119	180
39	11	120	38
40	142	121	1
41	62	122	3
42	2	123	6
43	69	124	10
44	101	125	15
45	11	126	15
46	49	127	17
47	60	128	17
48	53	129	20
49	76	130	20
50	8	131	21
51	1	132	31
52	118	133	32
53	73	134	34
54	22	135	34
55	38	136	35
56	183	137	44
57	39	138	49
58	14	139	134
59	17	140	166
60	6	141	252
61	112	142	266
62	25	143	292
63	202	144	306
64	27	145	527
65	19	146	556
66	21	147	607
67	255	148	1
68	22	149	83
69	257	150	4
70	53	151	141
71	4	152	59
72	47	153	221
73	13	154	124
74	4	155	87
75	157	156	451
76	3	157	9
77	6	158	6
78	333	159	8
79	6	160	21
80	53	161	36
81	8		

(continuación)

Número de ejemplo	CI50 [nM]	Número de ejemplo	CI50 [nM]
* La baja solubilidad del compuesto podría tener un impacto en la determinación de los valores de CI50.			

Se prefieren los compuestos con un valor de CI50 de entre 1 y 1000 nM, siendo más preferidos los compuestos activos con un valor de CI50 de entre 1 y 100 nM, siendo más preferidos los compuestos con un valor de CI50 de entre 1 y 20 nM.

5 Efecto *in vivo*:

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

10 El efecto *in vivo* de los compuestos activos de esta invención puede ensayarse con respecto al aumento de glicina en CSF según Perry et al. 2008 (Neuropharmacology 55:743-754), en el ensayo de hiperlocomoción inducida por psicoestimulantes según Boulay et al. 2008 (Pharmacol. Biochem. Behav. 91:47-58) o el ensayo de reconocimiento social según Shimazaki et al. 2010 (Psychopharmacology 209: 263-270). Para más información sobre ensayos biológicas, hágase referencia también a estas tres citas.

15 Además de la propiedad de inhibición hacia el transportador GlyT1 diana, los compuestos activos de acuerdo con la presente invención pueden proporcionar otras propiedades farmacocinéticas ventajosas.

20 Por ejemplo, los compuestos activos de acuerdo con la invención pueden mostrar una o más ventajas en el área de seguridad, bajo riesgo de causar interacción farmacológica y baja eliminación.

25 Los compuestos activos de acuerdo con la invención también pueden mostrar una o más ventajas adicionales o alternativas en el área de biodisponibilidad, alta fracción absorbida, propiedades de transporte hematoencefálico, un tiempo medio de residencia (mrt) favorable (por ejemplo, alta media), exposición favorable en el compartimento del efecto (líquido cefalorraquídeo).

Sobre la base de las características mencionadas anteriormente, se cree que los compuestos activos de acuerdo con la invención son adecuados para la administración una vez al día para el tratamiento de enfermedades en las que se considera esencial una exposición adecuada en el líquido cefalorraquídeo.

30 FABRICACIÓN QUÍMICA

Abreviaturas:

Ac	Acetilo
ACN	acetoniitrilo
APCI	ionización química a presión atmosférica (en MS)
uma	unidad de masa atómica
Boc	terc-butiloxicarbonilo
reactivo de Burgess:	sal interna de hidróxido de metoxicarbonilsulfamoil-trietilamonio
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
d	día
dba	dibencilidenacetona
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
ESI	ionización por electronebulización (en MS)
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Et ₂ O	dietiléter
Exp.	ejemplo
h	hora u horas
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
HPLC-MS	cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada a espectrometría de masas
IPA	alcohol isopropílico
M	molar (mol/l)
MeOH	metanol

ES 2 745 555 T3

min	minuto o minutos
MS	espectrometría de masas
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
RP	fase inversa
ta	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (en HPLC)
TBTU	Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
UPLC-MS	cromatografía líquida de rendimiento ultra-alto-espectrometría de masas

Métodos:

Métodos UPLC-MS:

5

Método 1

10 Instrumento: Sistema Waters Acquity UPLC para LC/MS con DAD, cuadrupolo simple SQD; columna: HSS C18 1,8 µm 2,1 x 50 mm, Temp. = 35 °C; fase móvil: A = 90 % de H₂O + 10 % de CH₃CN + 0,1 % de CF₃COOH, B = 90 % de CH₃CN + 10 % de H₂O; gradiente: 0,0 min 0 % B → 1,20 min 100 % B → 1,45 min 100 % B → 1,55 min 0 % B → 1,75 min 0 % B; caudal: 0,70 ml/min; detección: UV 254 nm; detección: cuadrupolo simple SQD; fuente de iones: ES+/ ES-; intervalo de exploración: 90-900 uma

15

Método 2

20 Instrumento: Sistema Waters Acquity UPLC para LC/MS con DAD, cuadrupolo simple SQD; columna: BEH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm, Temp. = 35 °C; fase móvil: A = 90 % de H₂O + 10 % de CH₃CN + 5 mmol de NH₄COOH, B = 90 % de CH₃CN + 10 % de H₂O; gradiente: 0,0 min 0 % B → 1,20 min 100 % B → 1,45 min 100 % B → 1,55 min 0 % B → 1,75 min 0 % B; caudal: 0,70 ml/min; detección: UV 254 nm; detección: cuadrupolo simple SQD; fuente de iones: ES+/ ES-; intervalo de exploración: 90-900 uma

25

Método 23

30 Instrumento: Sistema Waters Acquity UPLC para LC/MS con DAD, cuadrupolo simple SQD; columna: BEH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm, Temp. = 35 °C; fase móvil: A = 90 % de H₂O + 10 % de CH₃CN + 5 mmol de NH₄COOH, B = 90 % de CH₃CN + 10 % de H₂O; gradiente: 0,0 min 0 % B → 2,40 min 100 % B → 2,70 min 100 % B → 2,80 min 0 % B → 3,00 min 0 % B; caudal: 0,70 ml/min; detección: UV 254 nm; detección: cuadrupolo simple SQD; fuente de iones: ES+/ ES-; intervalo de exploración: 90-900 uma

Métodos de GC-MS:

35

Método 3

40 Instrumento: Thermo Scientific TRACE GC ULTRA para GC/MS, cuadrupolo simple DSQ II MS; columna: Agilent DB-5MS, 25 m x 0,25 mm x 0,25 µm; gas portador: Helio, flujo constante de 1 ml/min; programa de horno: 50 °C, hasta 100 °C a 10 °C/min, hasta 200 °C a 20 °C/min, hasta 320 °C a 30 °C/min (mantener 10 min); detección: cuadrupolo simple DSQ II MS; fuente de iones: EI; intervalo de exploración: 50-450 uma

Métodos de HPLC-MS:

45

Método 4

50 Instrumento: ThermoFinnigan HPLC Surveyor para LC/MS con DAD, cuadrupolo simple MSQ; columna: Synergi Hydro RP100A, 2,5 µm, 3 x 50 mm; eluyente A: 90 % de agua + 10 % de ACN + formiato de amonio 10 mM; eluyente B = 90 % de ACN + 10 % de H₂O + NH₄COOH 10 mM; gradiente: 0,0 min 0 % B → 1,50 min 0 % B → 8,00 min 100 % B → 10,00 min 100 % B → 11,00 min 0 % B → 12,00 min 0 % B; caudal: 0,7 ml/min; Detección UV: 254 nm; fuente de iones: APCI+/ APCI-

50

Método 5

Instrumento: ThermoFinnigan HPLC Surveyor para LC/MS con DAD, cuadrupolo simple MSQ; Columna: Synergi

ES 2 745 555 T3

Hydro RP100A, 2,5 µm, 3 x 50 mm; Eluyente A: 90 % de agua + 10 % de ACN + NH₄COOH 5 Mm; eluyente B = 90 % de ACN + 10 % de H₂O; gradiente: 0,0 min 0 % B → 4 min 100 % B → 5,30 min 100 % B → 5,50 min 0 % B → 6,00 min 0 % B; caudal: 1,2 ml/min; Detección UV: 254 nm; fuente de iones: APCI+/ APCI-; intervalo de exploración 100-900 uma

5

Método 6

Instrumento: ThermoFinnigan HPLC Surveyor para LC/MS con DAD, Columna trampa de iones LCQFleet: Symmetry Shield RP8, 5 µm, 4,6 x 150 mm; Eluyente A: 90 % de agua + 10 % de ACN + 0,1 % de HCOOH; Eluyente B: 90 % de ACN + 10 % de H₂O + 0,1 % de HCOOH; gradiente: 0,0 min 5 % B → 1,5 min 5 % B → 11,05 min 95 % B → 13 min 95 % B → 13,03 min 5 % B → 15 min 5 % B; caudal: 1,0 ml/min; Detección UV: 254 nm, Finnigan Fleet, Trampa de iones; fuente de iones: ES+; intervalo de exploración 100-900 uma

10

Método 10

Instrumento: ThermoFinnigan HPLC Surveyor para LC/MS con DAD, Columna trampa de iones LCQFleet: Synergy Xselect CSH, 2,5 µm, 4,6 x 50 mm; Eluyente A: 90 % de agua + 10 % de ACN + 0,1 % de HCOOH; Eluyente B: 90 % de ACN + 10 % de H₂O + 0,1 % de HCOOH; gradiente: 0,0 min 0 % B → 4 min 100 % B → 5,30 min 100 % B → 5,50 min 0 % B → 6,00 min 0 % B; caudal: 1,4 ml/min; Detección UV: 254 nm, Finnigan Fleet, Trampa de iones; fuente de iones: ES+; intervalo de exploración 100-900 uma

15

20

Método 7

Instrumento: Sistema Waters Alliance 2695 HPLC para LC/MS con DAD, cuadrupolo triple Quattro Micro; Columna: Xbridge Phenyl 3,5 µm 3x 30 mm, Temp. = 35 °C; Eluyente A: 90 % de agua + 10 % de ACN + NH₄HCO₃ 5 mM; Eluyente B: 90 % de ACN + 10 % de H₂O; gradiente: min 0 % B → 4,5 min 100 % B → 5,80 min 100 % B → 6,0 min 0 % B; caudal: 1,3 ml/min; Detección UV: 254 nm, cuadrupolo triple Quattro Micro, fuente de iones: ES +/-; intervalo de exploración 90-1000 uma.

25

Método 8

Instrumento: Sistema Waters Alliance 2695 HPLC para LC/MS con DAD, cuadrupolo triple Quattro Micro; Columna: Géminis 3 µm 4,6 x 50 mm, Temp. = 35 °C; Eluyente A: 90 % de agua + 10 % de ACN + 0,1 % de CF₃COOH; Eluyente B: Gradiente ACN: 0,0 min 0 % B → 3,5 min 90 % B → 4,5 min 90 % B → 4,6 min 0 % B; caudal: 1,3 ml/min; Detección UV: 254 nm, cuadrupolo triple Quattro Micro, fuente de iones: ES +/-; intervalo de exploración 120-900 uma

30

35

Método 11

Instrumento: Sistema Waters Alliance 2695 HPLC para LC/MS con DAD, cuadrupolo triple Quattro Micro; Columna: SunFire C18 3,5 µm 4,6 x 50 mm, Temp. = 35 °C; Eluyente A: 90 % de agua + 10 % de ACN + 0,05 % de CF₃COOH; Eluyente B: gradiente 90 % de ACN + 10 % de agua: 0,0 min 0 % B → 4,5 min 100 % B → 5,8 min 100 % B → 6,0 min 0 % B; caudal: 1,3 ml/min; Detección UV: 254 nm, cuadrupolo triple Quattro Micro, fuente de iones: ES +/-; intervalo de exploración 90-1000 uma.

40

45

Método 14

Instrumento: ThermoFinnigan HPLC Surveyor para LC/MS con DAD, cuadrupolo simple MSQ; Columna: Synergi Hydro RP100A, 2,5 µm, 3 x 50 mm; Eluyente A: 90 % de agua + 10 % de ACN + NH₄COOH 5 Mm; eluyente B = 90 % de ACN + 10 % de H₂O; gradiente: 0,0 min 0 % B → 1,50 min → 0 % B → 9 min 100 % B → 10,50 min 100 % B → 11 min 0 % B → 12 min 0 % B; caudal: 1,2 ml/min; Detección UV: 254 nm; fuente de iones: APCI+/ APCI-; intervalo de exploración 100-900 uma.

50

Método 16

Instrumento: Sistema Waters Alliance 2695 HPLC para LC/MS con DAD, cuadrupolo triple Quattro Micro; Columna: Atlantis dC18 5 µm 4,6 x 50 mm, Temp. = 35 °C; Eluyente A: 90 % de agua + 10 % de ACN + 0,05 % de CF₃COOH; Eluyente B: gradiente 90 % de ACN + 10 % de agua: 0,0 min 0 % B → 0,7 min 0 % B → 4,5 min 100 % B → 5,8 min 100 % B → 6,0 min 0 % B; caudal: 1,3 ml/min; Detección UV: 254 nm, cuadrupolo triple Quattro Micro, fuente de iones: ES +/-; intervalo de exploración 90-1000 uma.

55

60

Método 17

Instrumento: Sistema Waters Alliance 2695 HPLC para LC/MS con DAD, cuadrupolo triple Quattro Micro; Columna: zorbax Eclipse XDB-C18 3,5 µm 4,6 x 50 mm, Temp 35 °C Eluyente A: 90 % de agua + 10 % de ACN + NH₄COOH

65

ES 2 745 555 T3

5 nM; Eluyente B: gradiente 90 % de ACN + 10 % de agua: 0,0 min 0 % B → 4,50 min 100 % B → 5,8 min 100 % B → 6,0 min 0 % B; caudal: 1,3 ml/min; Detección UV: 254 nm, cuadrupolo triple Quattro Micro, fuente de iones: ES +/-; intervalo de exploración 90-1000 uma.

5 Método 18

Instrumento: LC/MS Waters 1525 con detector DA y MS, Columna: Sunfire C18 4,6 x 30 mm, 2,5 µm, Temperatura 60 °C, Eluyente A: Agua + 0,1 % de CF₃COOH; Eluyente B: MeOH; gradiente: 0,0 min 5 % B (4 ml/min) → 0,05 min 5 % B (3 ml/min) → 2,05 min 100 % B (3 ml/min) → 2,1 min 100 % B (4,5 ml/min) → 2,4 min 100 % B (4,5 ml/min).

10

Método 19

Instrumento: LC/MS Waters 1525 con detector DA y MS, Columna: Sunfire C18 4,6 x 30 mm, 2,5 µm, Temperatura 60 °C, Eluyente A: Agua + 0,1 % de CF₃COOH; Eluyente B: Acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 3 % B (4 ml/min) → 0,15 min 3 % B (3 ml/min) → 2,15 min 100 % B (3 ml/min) → 2,2 min 100 % B (4,5 ml/min) → 2,4 min 100 % B (4,5 ml/min).

15

Método 20

20 Instrumento: Agilent 1200 con detector DA y MS, Columna: XBridge C18_3,0x30 mm, 2,5 µm, Temperatura 60 °C, Eluyente A: Agua + 0,1 % de NH₄OH; Eluyente B: Acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 3 % B (2,2 ml/min) → 0,2 min 3 % B (2,2 ml/min) → 1,2 min 100 % B (2,2 ml/min) → 1,25 min 100 % B (3 ml/min) → 1,4 min 100 % B (3 ml/min).

25

Método 21

Instrumento: Agilent 1100 con DAD, Tomamuestras automático Waters y Detector MS, Columna: SunFire C18_4,6 x 30 mm, 3,5 µm, Temperatura 50 °C, Eluyente A: Agua + 0,1 % de CF₃COOH; Eluyente B: Acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5 % B (4 ml/min) → 1,2 min 100 % B → 1,8 min 100 % B; caudal: 4 ml/min;

30

Método 22

Instrumento: Agilent 1100 con DAD, Tomamuestras automático CTC y Detector MS Waters; Columna: XBridge C18_4,6 x 30 mm, 3,5 µm, Temperatura 60 °C; Eluyente A: Agua + 0,1 % de NH₄OH; Eluyente B: Acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 2 % B (4 ml/min) → 1,5 min 100 % B → 1,8 min 100 % B; caudal: 2,5 ml/min;

35

Método 27

Instrumento: ThermoFinnigan HPLC Surveyor para LC/MS con DAD, cuadrupolo simple MSQ; Columna: Synergi Hydro RP100A, 2,5 µm, 3 x 50 mm

40 Eluyente A: 90 % de agua + 10 % de ACN + NH₄COOH 10 Mm; eluyente B = 90 % de ACN + 10 % de H₂O + NH₄COOH 10 Mm; gradiente: 0,0 min 0 % B → 6,50 min 100 % B → 7,50 min 100 % B → 8,0 min 0 % B → 9,00 min 0 % B; caudal: 1,2 ml/min; Detección UV: 254 nm; fuente de iones: APCI+/ APCI-; intervalo de exploración 100-900 uma

45

Métodos de HPLC quirál:

Método 9

50 Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 10 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; caudal: 1 ml/min, Temperatura: 25 °C; Detección UV: 254 nm

Método 12

55 Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 10 mm; método: eluyente hexano/IPA 60:40; caudal: 1 ml/min, Temperatura: 25 °C; Detección UV: 254 nm

Método 13

60 Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 10 mm; método: eluyente hexano/IPA 60:40; caudal: 1 ml/min, Temperatura: 25 °C; Detección UV: 230 nm

Método 15

65 Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 10 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; caudal: 1 ml/min, Temperatura: 25 °C; Detección UV: 230 nm

Método 24

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralcel OD, 5,0 μm , 250 mm x 10 mm; método: eluyente hexano/IPA 90:10; caudal: 0,5 ml/min, Temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; Detección UV: 230 nm

Método 25

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralcel OJ, 4,6 μm , 250 mm x 10 mm; método: eluyente hexano/etanol 97:3; caudal: 1 ml/min, Temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; Detección UV: 230 nm

Método 26

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 μm , 250 mm x 10 mm; método: eluyente hexano/IPA 80:20; caudal: 1 ml/min, Temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; Detección UV: 230 nm

Calentamiento por microondas:

Discover® de CEM Instruments, equipado con recipientes de 10 y 35 ml.

Comentario general sobre la presentación de las estructuras

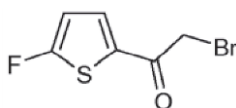
Compuestos con centro(s) estereogénico(s):

Si una estructura química comprende un centro estereogénico y no se dan indicaciones estereoquímicas (por ejemplo, por designadores estereoquímicos, dibujos en perspectiva, etc.), entonces esa estructura se refiere a la mezcla racémica.

De acuerdo con los esquemas sintéticos 3 y 4, a partir de materiales de partida enantiopuros es posible obtener los compuestos finales con configuración absoluta conocida; los enfoques sintéticos mencionados anteriormente se han usado en la síntesis de los ejemplos 74 y 75 para establecer la configuración absoluta del enantiómero más activo. La configuración absoluta del Ejemplo 74 es R y la configuración absoluta del Ejemplo 75 es S.

Con la excepción de los ejemplos 74 y 75 que tienen una configuración absoluta conocida, un dibujo en perspectiva pretende indicar un solo enantiómero pero no la configuración absoluta.

Ejemplo 1 una



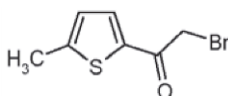
Se añade perbromuro de bromuro de piridinio (7,0 g, 21,9 mmol) a una solución de 1-(5-Fluorotiofen-2-il)-etanona (3,0 g, 20,8 mmol) disuelta en 75 ml de triclorometano y la mezcla resultante se agita 3 horas.

Se añaden Et_2O y H_2O , las fases se separan, entonces la capa orgánica se lava con salmuera, se seca y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 95:5 como eluyente para obtener el compuesto del título (3,3 g, rendimiento del 69 %).

GC-MS (Método 3): $R_t = 8,26$ min

MS (EI): $m/z = 224$ $[\text{M}]^+$

Ejemplo 1b

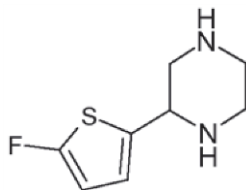


Una solución de bromuro de bromoacetilo (1,6 ml, 18,8 mmol) disuelto en 10 ml de DCM se añade gota a gota a una solución agitada de trietilamina (5,2 ml, 37,6 mmol) disuelta en 50 ml de DCM. Después de 20 minutos agitando, Se añade una solución de 2-metiltiofeno (1,2 g, 12,5 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante la noche. Se añaden 50 ml de agua helada y después de 30 minutos de agitación, la mezcla se extrae con DCM. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando ciclohexano/EtOAc 95:5 a 70:30 como eluyente, para obtener 1,7 g del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 1): $R_t = 1,07$ min
MS (ES+): $m/z = 219-221$ $[M+H]^+$

Ejemplo 2a (mezcla racémica)

5



10 Se añade gota a gota una solución de etano-1,2-diamina (4,8 ml, 71,8 mmol) disuelta en 10 ml de dioxano, en atmósfera de nitrógeno, a una solución enfriada a 0 °C del ejemplo 1a (3,3 g, 14,4 mmol) disuelta en 50 ml de dioxano. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se retira a presión reducida, el residuo se disuelve en 60 ml de metanol y 3 ml de agua; la solución entonces se enfría a 0 °C, se añade en porciones hidruro de sodio (2,7 g, 71,8 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se añaden 50 ml de solución HCl 1 N; La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos y el metanol se elimina a presión reducida. Se añade DCM seguido de solución acuosa de NaOH (se necesita alcanzar el pH básico); las fases se separan y la capa acuosa se extrae tres veces con DCM; la fase orgánica se seca y los disolventes se eliminan a presión reducida.

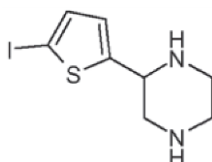
15 El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando como eluyente DCM/MeOH/NH₄OH (de 95:5:1 a 80:20:1) para obtener el compuesto del título (2,7 g, rendimiento del 53 %).

20

GC-MS (Método 3): $R_t = 9,30$ min
MS (EI): $m/z = 186$ $[M]^+$

Ejemplo 2b (mezcla racémica)

25



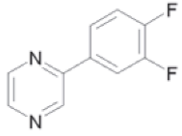
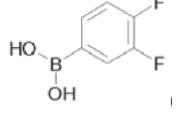
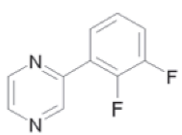
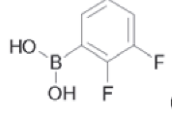
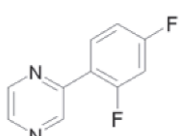
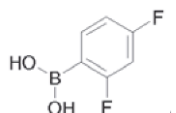
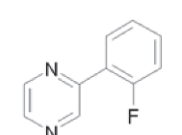
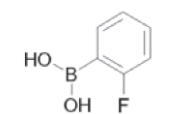
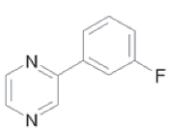
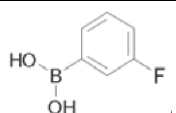
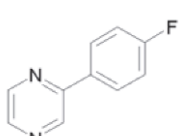
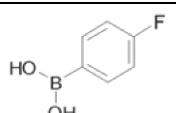
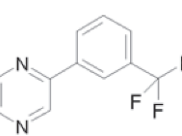
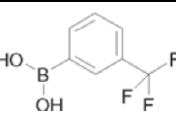
30 Se añade bromuro de bromoacetilo (3,1 ml, 35,7 mmol) disuelto en 10 ml de DCM anhidro a una suspensión agitada de cloruro de aluminio (7,0 g, 52,5 mmol) en 80 ml de DCM anhidro y la mezcla se agita durante 20 minutos. Se añade gota a gota 2-yodotiofeno (2,6 ml, 23,8 mmol) disuelto en 10 ml de DCM anhidro y la mezcla resultante se agita durante la noche. La reacción se enfría con un baño de hielo/agua, se añade agua y la mezcla se extrae con DCM; la capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 95:5 como eluyente para dar 1,9 g de intermedio 2-bromo-1-(5-yodo-tiofen-2-il)-etanona. El compuesto del título se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 2a usando etano-1,2-diamina (2,1 ml, 31,7 mmol) disuelta en 10 ml de dioxano, 2-bromo-1-(5-yodo-tiofen-2-il)-etanona (1,9 g, 5,8 mmol) disuelto en 40 ml de dioxano, borohidruro de sodio (655 mg, 17,3 mmol), 50 ml de metanol y 2 ml de agua, para dar 720 mg (rendimiento del 40 %) de producto puro.

35

40 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,28$ min
MS (APCI+): $m/z = 295$ $[M+H]^+$

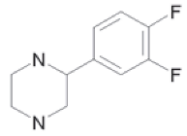
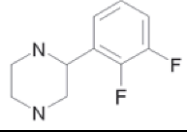
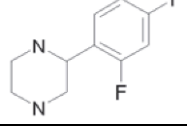
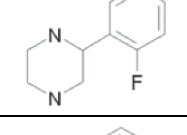
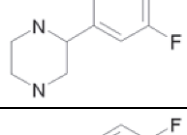
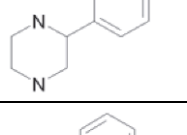
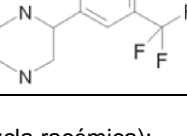
Procedimiento general para los ejemplos 3b a 3h:

45 Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1-3 % en moles) a una mezcla de 2-cloropirazina (1 eq), ácido aril/heteroaril borónico (1 eq) y base (2 eq) suspendidos en el disolvente. La mezcla de reacción se calienta hasta que se completa la reacción, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se reparte entre agua y EtOAc (o NaOH acuoso 1 N y EtOAc); La capa orgánica se separa, se seca, se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un eluyente adecuado.

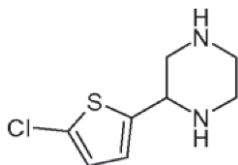
Ejemplo	Producto	Reactivo, Base	Disolvente, temperatura	Cantidad de producto, rendimiento	R _t [min], método	MS (ESI + o APCI+, m/z)
3b		 (3 g), Cs ₂ CO ₃ (11,4 g)	Dioxano (40 ml), Agua (10 ml), 80 °C	3,1 g, 59 %	1,08 min, método 1	193
3c		 (3,5 g) Na ₂ CO ₃ (Solución acuosa 2 N, 21,8 ml)	1,2- dimetoxietano anhidro (60 ml), 85 °C	3,2 g, 76 %	1 min, método 2	193
3d		 (3 g), Cs ₂ CO ₃ (11,4 g)	Dioxano (40 ml), Agua (10 ml), 70 °C 70 °C	2,5 g, 72 %	1,04 min, método 1	193
3e		 (3,5 g) Na ₂ CO ₃ (Solución acuosa 2 N, 25 ml)	1,2- dimetoxietano anhidro (120 ml), 80 °C	4,0 g, 92 %	0,96 min, método 2	175
3f		 (2,6 g), Cs ₂ CO ₃ (11,4 g)	Dioxano (60 ml), Agua (15 ml), 80 °C	3,7 g, 80 %	1,05 min, método 1	175
3g		 (3,9 g), Cs ₂ CO ₃ (11,4 g)	Dioxano (60 ml), Agua (15 ml), 70 °C	3,0 g, 99 %	1,02 min, método 1	175
3h		 (2,9 g), Cs ₂ CO ₃ (9,6 g)	Dioxano (60 ml), Agua (12 ml), 70 °C	2,8 g, 84 %	1,18 min, método 2	225

Procedimiento general para la síntesis de los ejemplos 3i a 3p (mezcla racémica):

- 5 Los ejemplos 3b a 3h se disuelven en el disolvente, se añade catalizador (10 % p/p) y la mezcla resultante se hidrogena usando un equipo Parr (pH₂ inicial 4 bar) hasta que se complete la reacción. La mezcla se filtra sobre un lecho corto de celite, el filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se usa sin purificación adicional (para las reacciones realizadas en ácido acético, el residuo se reparte entre DCM y NaOH acuoso y se concentra a presión reducida).

Ejemplo	Producto	Reactivo, Catalizador	Disolvente, tiempo de reacción	Cantidad de producto,	R _t [min], método	MS (ESI + o APCI+, m/z)
3j		3b (3,0 g), Pd al 10 %/C (300 mg)	Ácido acético (70 ml), 6 horas	2,6 g	0,57 min, método 1	199
3k		3c (1,9 g), Pd al 10 %/C (200 mg)	Etanol (50 ml), 3 horas	1,8 g	0,34 min, método 1	199
3l		3d (2,5 g), Pd al 10 %/C (250 mg)	Ácido acético (60 ml), 3 horas	2,1 g	0,44 min, método 1	199
3m		3e (4,0 g), Pd al 10 %/C (400 mg)	Ácido acético, 4 horas	4,0 g	0,42 min, método 2	181
3n		3f (3,0 g), Pd al 10 %/C (300 mg)	Etanol (100 ml), agua (20 ml), 72 horas	2,9 g	0,53 min, método 1	181
3o		3g (3,8 g), Pd al 10 %/C (300 mg)	Etanol (100 ml), agua (10 ml), 24 horas	3,8 g	0,26 min, método 1	181
3p		3h (2,8 g), Pd al 10 %/C (300 mg)	Etanol (80 ml), 24 horas	2,8 g	0,67 min, método 2	231

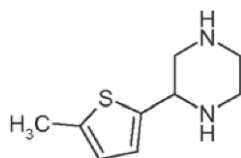
Ejemplo 3r (mezcla racémica):



5 Se añade etano-1,2-diamina (15,4 ml, 230 mmol) disuelto en 40 ml de dioxano anhidro a una solución enfriada a 5 °C de 2-bromo-1-(5-cloro-tiofen-2-il)-etanona (10 g, 41,7 mmol) disuelto en 120 ml de dioxano anhidro; la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente; Se añaden 30 ml de MeOH y 2 ml de agua, la mezcla de reacción se enfría a 0 °C, entonces se añade en porciones hidruro de sodio (4,4 g, 117 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto en bruto se vierte en 160 ml de solución acuosa de HCl al 10 %, se lava con EtOAc, entonces la capa acuosa se basicifica mediante la adición de solución acuosa de NaOH al 36 % y se extrae con DCM. La capa orgánica se separa y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto (7,2 g).

15 UPLC-MS (Método 1): R_t = 0,53 min
MS (ES+): m/z = 203 [M+H]⁺

Ejemplo 3s (mezcla racémica)

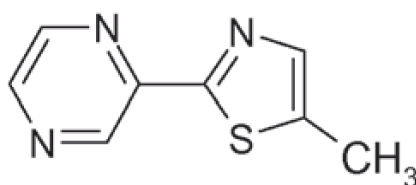


El ejemplo 3s se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 3r a partir del ejemplo 1b (1,7 g, 6,4 mmol), en lugar de 2-bromo-1-(5-cloro-tiofen-2-il)-etanona, etano-1,2-diamina (2,4 ml, 35,4 mmol) y borohidruro de sodio (731 mg, 38 mmol); después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando DCM/MeOH/NH₄OH (98:2:0,2 a 80:20:2) como eluyente, para obtener el compuesto del título (340 mg, rendimiento del 28 %).

UPLC-MS (Método 1): R_t = 0,37 min

MS (ES+): m/z = 183 [M+H]⁺

Ejemplo 14a



Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (751 mg, 0,65 mmol), en atmósfera de nitrógeno, a una solución de 2-(tributilestanil)pirazina (2,4 g, 6,5 mmol) y 2-bromo-5-metilthiazol (2,3 g, 13,0 mmol), en 40 ml de tolueno seco previamente desgasificado burbujeando nitrógeno durante 15 minutos y la reacción se somete a reflujo 15 horas. Se elimina el disolvente, el residuo se suspende en Et₂O y el precipitado se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/ciclohexano (de 10:90 a EtOAc al 100 %) como eluyente para obtener el compuesto del título (516 mg, rendimiento del 44 %).

UPLC-MS (Método 2): R_t = 0,92 min

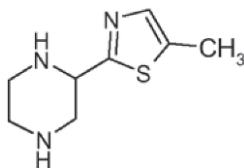
MS (ES+): m/z = 178 [M+H]⁺

Ejemplo 15a (mezcla racémica)	Ejemplo 15b (mezcla racémica)

Se añade paladio (70 mg, 10 % sobre carbono) suspendido en 5 ml de ácido acético a una solución del ejemplo 14a (516 mg, 2,85 mmol) en 20 ml de ácido acético, y la reacción se agita en atmósfera de hidrógeno (4 bar) durante la noche. Se añade óxido de platino (IV) hidrato (50 mg) y la mezcla se hidrogena adicionalmente en las mismas condiciones durante 24 horas. El catalizador se filtra sobre un lecho corto de celite, la mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se carga sobre un cartucho SCX. El producto obtenido se disuelve en 8 ml de DCM, se enfría a 5 °C y se añade entonces una solución de di-*tert*-butildicarbonato (561 mg, 2,57 mmol) en 2 ml de DCM. Después de 1 hora de agitación, se añade NaHCO₃ acuoso, la capa orgánica se separa y se concentra a presión reducida, entonces el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc (de 90:10 a EtOAc al 100 %) como eluyente para dar el ejemplo 15a (225 mg, rendimiento del 21 %) y el Ejemplo 15b impuro que se purifica adicionalmente por cromatografía ultrarrápida RP para obtener 50 mg (rendimiento del 6 %) del compuesto deseado.

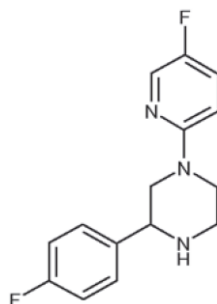
Ejemplo	UPLC-MS (Método 2): R _t [min]	MS (ES+): m/z
15a	1,34	384
15b	0,95	284

Ejemplo 16a (mezcla racémica)



- 5 HCl (solución de dioxano 4 N, Se añaden 2,9 ml, 11,7 mmol) a una solución del ejemplo 15a (225 mg, 0,59 mmol) disuelto en 6 ml de dioxano y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto en bruto se purifica sobre un cartucho SCX para dar el compuesto del título (90 mg, rendimiento del 84 %).
- 10 UPLC-MS (Método 2): $R_t = 0,44$ min
MS (ES+): $m/z = 184$ [M+H]⁺

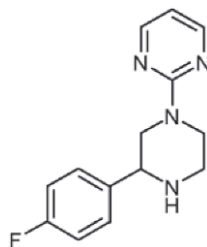
Ejemplo 27a (mezcla racémica)



- 15 El ejemplo 3o (100 mg, 0,55 mmol), 2-cloro-5-fluoropiridina (67 μ l, 0,67 mmol), X-Phos (106 mg, 0,22 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (102 mg, 0,11 mmol) y *tert*-butóxido sódico (107 mg, 1,11 mmol) se suspenden en atmósfera de nitrógeno en 2 ml de dioxano previamente desgasificado y entonces la mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas, a 80 °C, durante 2 horas.
- 20 La mezcla de reacción en bruto se filtra y después se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (102 mg, rendimiento del 67 %)

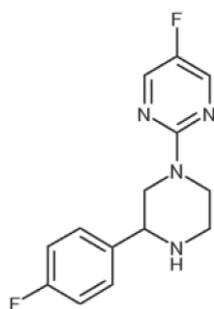
- 25 UPLC-MS (Método 1): $R_t = 0,78$ min
MS (ES+): $m/z = 276$ [M+H]⁺

Ejemplo 28a (mezcla racémica)



- 30 El ejemplo 3o (100 mg, 0,55 mmol), 2-cloropirimidina (76,3 mg, 0,67 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (192 μ l, 1,11 mmol) se disuelven en 1 ml de DMSO y la mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas 30 minutos a 120 °C. El producto en bruto se reparte entre Et₂O y agua; la capa orgánica se separa entonces y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (158 mg).
- 35 UPLC-MS (Método 2): $R_t = 0,76$ min
MS (ES+): $m/z = 259$ [M+H]⁺

- 40 Ejemplo 29a (mezcla racémica)

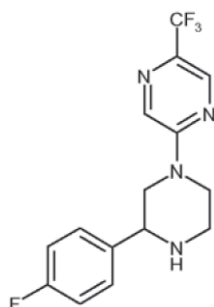


5 El ejemplo 29a se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 28a usando el ejemplo 3o (100 mg, 0,55 mmol), 2-cloro-5-fluoropirimidina (82 μ l, 0,67 mmol) en lugar de 2-cloropirimidina, N,N-diisopropiletilamina (192 μ l, 1,11 mmol) y 1 ml de DMSO. El producto en bruto se reparte entre Et₂O y agua; la capa orgánica se separa entonces y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (160 mg).

UPLC-MS (Método 2): R_t = 0,98 min

MS (ES⁺): m/z = 277 [M+H]⁺

10 Ejemplo 30a (mezcla racémica)

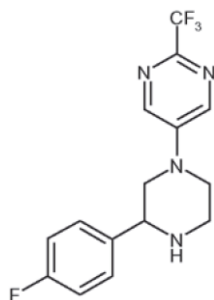


15 El ejemplo 30a se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 28a usando el ejemplo 3o (600 mg, 3,3 mmol), 2-bromo-5-(trifluorometil)pirazina (907 mg, 4,0 mmol) en lugar de 2-cloropirimidina, N,N-diisopropiletilamina (1,1 ml, 6,7 mmol) y 8 ml de DMSO. La mezcla se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2,5 horas. El producto en bruto se reparte entre EtOAc y agua, entonces la capa orgánica se separa y se concentra a presión reducida; el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando EtOAc/ciclohexano 1:1 a EtOAc 100 % como eluyente, para obtener el compuesto del título (800 mg, rendimiento del 72 %).

HPLC-MS (Método 5): R_t = 3,21 min

MS (APCI⁺): m/z = 327 [M+H]⁺

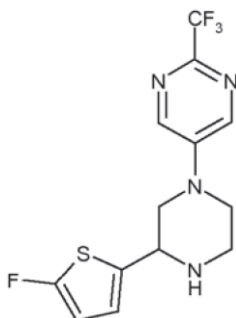
25 Ejemplo 31a (mezcla racémica)



30 El ejemplo 31a se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 27a usando el ejemplo 3o (300 mg, 1,67 mmol), 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (453 mg, 2,00 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropirimidina, X-Phos (317 mg, 0,67 mmol), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (345 mg, 0,33 mmol), *tert*-butóxido sódico (320 mg, 3,33 mmol) y 4 ml de dioxano previamente desgasificado. La mezcla se calienta en un reactor de microondas durante 2 horas a 100 °C. El producto en bruto se reparte entre EtOAc y agua, la fase orgánica se separa, se seca y se concentra a presión reducida; el residuo se purifica entonces por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 50:50 a 0:100 como eluyente para obtener el compuesto del título (175 mg, rendimiento del 32 %)

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 3,10$ min
MS (APCI+): $m/z = 327$ $[M+H]^+$

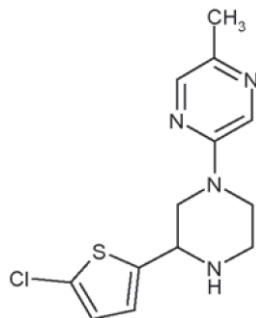
5 Ejemplo 32a (mezcla racémica)



10 El ejemplo 32a se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 27a usando el ejemplo 2a (70 mg, 0,38 mmol) en lugar del ejemplo 3o, 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (102 mg, 0,45 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, X-Phos (72 mg, 0,15 mmol), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (78 mg, 0,08 mmol), *tert*-butóxido sódico (72 mg, 0,75 mmol) y 1,5 ml de dioxano previamente desgasificado. La mezcla se calienta en un reactor de microondas 2 horas a 100 °C. El producto en bruto se reparte entre EtOAc y HCl acuoso 1 N, la fase acuosa se separa, se basifica mediante la adición de NaOH acuoso al 32 % y después se extrae con EtOAc; la capa orgánica se seca y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (175 mg) que se usa tal cual sin purificación adicional.

UPLC-MS (Método 1): $R_t = 0,83$ min
MS (ES+): $m/z = 333$ $[M+H]^+$

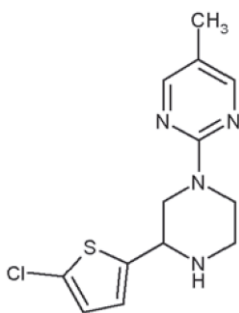
20 Ejemplo 33a (mezcla racémica)



25 El ejemplo 33a se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 28a usando el ejemplo 3r (150 mg, 0,67 mmol) en lugar del ejemplo 3o, 2-bromo-5-metilpirazina (127 mg, 0,73 mmol) en lugar de 2-cloropirimidina, N,N-diisopropiletilamina (289 μ l, 1,66 mmol) y 1 ml de DMSO. La mezcla se calienta en un reactor de microondas 1 hora a 165 °C. El producto en bruto se reparte entre DCM y agua, entonces la capa orgánica se separa y se concentra a presión reducida; el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando como eluyente DCM/MeOH 100:0 a 90:10 para obtener el compuesto del título (75 mg, rendimiento del 34 %).

UPLC-MS (Método 1): $R_t = 0,71$ min
MS (ES+): $m/z = 295$ $[M+H]^+$

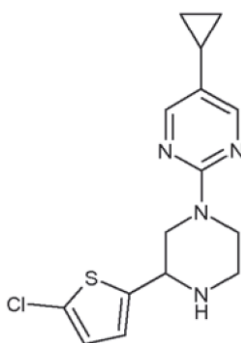
35 Ejemplo 34a (mezcla racémica)



5 El ejemplo 34a se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 28a usando el ejemplo 3r (100 mg, 0,44 mmol) en lugar del ejemplo 3o, 2-cloro-5-metilpirimidina (74 mg, 0,58 mmol) en lugar de 2-cloropirimidina, N,N-diisopropiletilamina (307 μ l, 1,78 mmol) y 1 ml de DMSO. La mezcla se calienta en un reactor de microondas durante 30 minutos a 120 $^{\circ}$ C. El producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título como sal trifluoroacetato (55 mg, rendimiento del 30 %)

10 UPLC-MS (Método 1): $R_t = 0,81$ min
MS (ES+): $m/z = 295$ [M+H] $^{+}$

Ejemplo 35a (mezcla racémica)

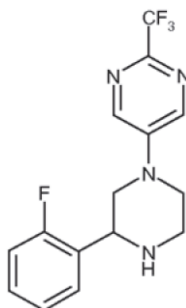


15 El ejemplo 35a se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 28a usando el ejemplo 3r (80 mg, 0,36 mmol) en lugar del ejemplo 3o, 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina (73 mg, 0,46 mmol) en lugar de 2-cloropirimidina, N,N-diisopropiletilamina (122 μ l, 0,71 mmol) y 1 ml de DMSO. La mezcla se calienta en un reactor de microondas durante 30 minutos a 140 $^{\circ}$ C. El producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título como sal trifluoroacetato (72 mg, rendimiento del 47 %)

20

UPLC-MS (Método 1): $R_t = 0,89$ min
MS (ES+): $m/z = 321$ [M+H] $^{+}$

25 Ejemplo 36a (mezcla racémica)



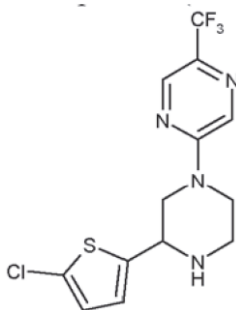
30 El ejemplo 36a se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 27a usando el ejemplo 3m (290 mg, 1,61 mmol) en lugar del ejemplo 3o, 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (440 mg, 1,94 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (220 mg, 0,56 mmol) en lugar de X-Phos, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (140 mg, 0,15 mmol), *tert*-butóxido potásico (270 mg, 2,41 mmol) y 2 ml de DMSO. La mezcla se calienta en un reactor de microondas durante 40 minutos a 120 $^{\circ}$ C. El producto en bruto se reparte entre EtOAc y agua, la fase orgánica se separa, se seca y se concentra a presión reducida, entonces el

residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/hexano/MeOH 80:20:1 como eluyente para obtener el compuesto del título (140 mg, rendimiento del 27 %)

HPLC-MS (Método 11): $R_t = 2,53$ min

5 MS (ES+): $m/z = 327$ [M+H]⁺

Ejemplo 37a (mezcla racémica)

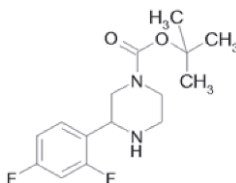


10 El ejemplo 37a se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 28a usando el ejemplo 3r (70 mg, 0,35 mmol) en lugar del ejemplo 3o, 2-bromo-5-(trifluorometil)pirazina (102 mg, 0,45 mmol) en lugar de 2-cloropirimidina, N,N-diisopropiletilamina (239 μ l, 1,38 mmol) y 1 ml de DMSO. La mezcla se calienta en un reactor de microondas durante 15 30 minutos a 120 °C. El producto en bruto se reparte entre Et₂O y agua, entonces la capa orgánica se separa y se concentra a presión reducida; el residuo se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (70 mg, rendimiento del 44 %) como sal trifluoroacetato.

UPLC-MS (Método 1): $R_t = 0,90$ min

20 MS (ES+): $m/z = 349$ [M+H]⁺

Ejemplo 40b (mezcla racémica)



25 Se añade N,N-diisopropiletilamina (3,6 ml, 20,8 mmol) a una solución del ejemplo 31 (2,1 g, 10,4 mmol) disuelta en 50 ml de acetonitrilo. Se añade en porciones di-*tert*-butil-dicarbonato (2,0 g, 9,4 mmoles) a 0 °C y la reacción se agita 2 horas. Se añade agua, el acetonitrilo se elimina a presión reducida y el residuo se reparte entre DCM y agua; la capa orgánica se separa, se seca y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por 30 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/ciclohexano 60:40 a 100:0 para obtener el compuesto del título (2,5 g, rendimiento del 80 %).

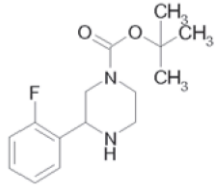
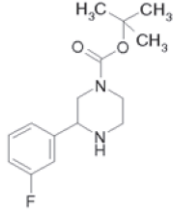
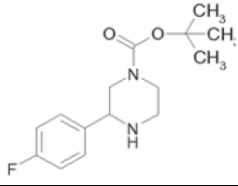
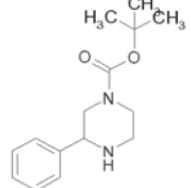
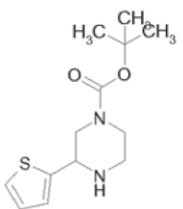
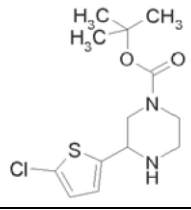
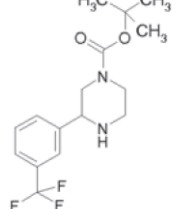
GC-MS (Método 3): $R_t = 11,55$ min MS (EI): $m/z = 298$ [M]⁺

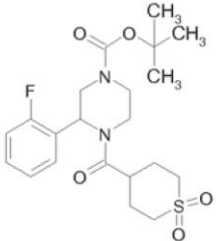
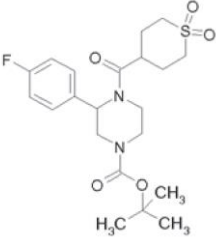
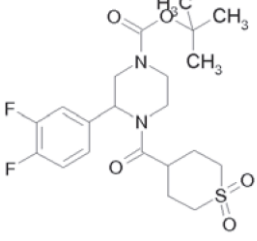
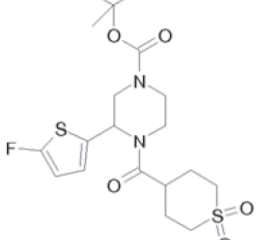
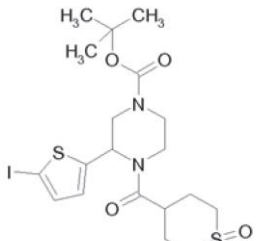
Los siguientes ejemplos se sintetizan en analogía a la preparación del ejemplo 40b:

35

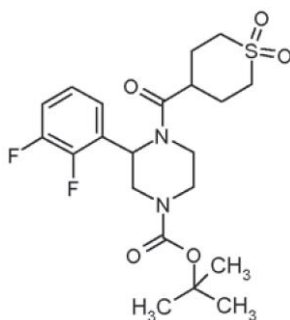
Ejemplo	Producto	Reactivo, cantidad, disolvente	Cantidad de producto, rendimiento	R_t [min], método	MS (ESI pos o APCI, o EI m/z)
40c (mezcla racémica)		ejemplo 3k (1,8 g, 8,0 mmol) DCM, no se usó base	2,3 g	$R_t = 0,75$ min, Método 1	299 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Producto	Reactivo, cantidad, disolvente	Cantidad de producto, rendimiento	Rt [min], método	MS (ESI pos o APCI, o EI m/z)
40d (mezcla racémica)		ejemplo 3m (1,9 g, 9,5 mmol), DCM, no se usó base	2,8 g	Rt = 1,10 min, Método 2	281 [M+H] ⁺
40e (mezcla racémica)		ejemplo 3n (2,9 g, 16,2 mmol), DCM, no se usó base	4,0 g, 80 % (después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice)	Rt = 1,07 min, Método 2	281 [M+H] ⁺
40f (mezcla racémica)		ejemplo 3o (1,8 g, 10,0 mmol), DCM, no se usó base	2,7 g, 94 % (después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice)	Rt = 2,95 min, Método 5	281 [M+H] ⁺
40 g (mezcla racémica)		2-fenilpiperazina (5,0 g, 30,8 mmol), trietilamina (6,43 ml, 46,2 mmol), DCM	5,2 g, 64 % (después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice)	Rt = 0,9 min, Método 2	263 [M+H] ⁺
40h (mezcla racémica)		2-tiofen-2-il-piperazina (540 mg, 3,2 mmol), DCM, no se usó base	805 mg	Rt = 3,06 min, Método 5	269 [M+H] ⁺
40i (mezcla racémica)		ejemplo 3r (1,7 g, 7,6 mmol) N,N-diisopropiletilamina (4,0 ml, 22,9 mmol), THF	2,35 g	Rt = 0,85 min, Método 1	303 [M+H] ⁺
40j (mezcla racémica)		ejemplo 3p (1,1 g, 4,6 mmol), DCM, no se usó base	1,2 g, 78 % (después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice)	Rt = 3,05 min, Método 7	331 [M+H] ⁺

Ejemplo	Producto	Reactivo, cantidad, disolvente	Cantidad de producto, rendimiento	R _t [min], método	MS (ESI pos o APCI, m/z)
42c (mezcla racémica)		Ejemplo 40d (2,7 g, contenido del 90 %, 8,7 mmol), DMF/THF 1:1	3,5 g, 92 %	R _t = 1,02 min, Método 2	441 [M+H] ⁺
42d (mezcla racémica)		Ejemplo 40f (1,7 g, 5,8 mmol), DCM	2,3 g, 88 %	R _t = 1,04 min, Método 2	441 [M+H] ⁺
42e (mezcla racémica)		Ejemplo 40k (2,4 g, 7,8 mmol), DCM	3,0 g, 81 %	R _t = 2,89 min, Método 5	403 [M-56+H] ⁺
42 g (mezcla racémica)		Ejemplo 41a (1,0 g, 3,6 mmol), DCM	1,2 g, 75 %	R _t = 2,83 min, Método 5	447 [M+H] ⁺
42h (mezcla racémica)		Ejemplo 41b (920 mg, 2,3 mmol), DCM	920 mg, 70 %	R _t = 3,05 min, Método 5	555 [M+H] ⁺

Ejemplo 43a (mezcla racémica)



5 Se añaden HATU (3,2 g, 8,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,8 ml, 22,0 mmol) a una solución de 1,1-dióxido de ácido tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxílico (1,6 g, 8,8 mmol) en 15 ml de DMF. Después de 20 minutos agitando, se añade el ejemplo 40c (2,3 g, 7,3 mmol), y la reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentra a presión reducida, entonces el residuo se disuelve en EtOAc y se lava con solución de NaHCO₃ al 5 %, solución de HCl al 5 % y agua. La capa orgánica se separa, se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc (de 50:50 a EtOAc al 100 %) como eluyente, para obtener el compuesto del título (2,1 g, rendimiento del 63 %).

10

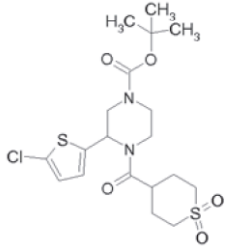
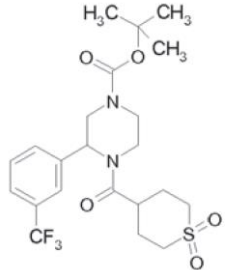
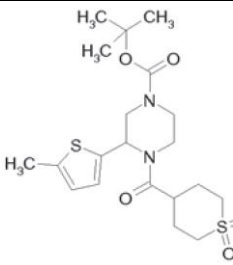
UPLC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min
MS (ES+): m/z = 459 [M+H]⁺

Los siguientes ejemplos se sintetizan en analogía a la preparación del ejemplo 43a:

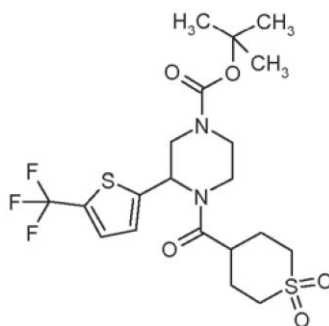
15

Ejemplo	Producto	Reactivo, cantidad	Cantidad de producto, rendimiento	R _t [min], método	MS (ESI pos o APCI, m/z)
43b (mezcla racémica)		Ejemplo 40e, (1,2 g, 3,9 mmol), en acetonitrilo	1,2 g, 59 %	R _t = 1,21 min, Método 1	441 [M+H] ⁺
43c (mezcla racémica)		Ejemplo 40 g, (5,20 g, 19,8 mmol)	7,7 g, 92 %	R _t = 3,16 min, Método 8	423 [M+H] ⁺
43d (mezcla racémica)		Ejemplo 40 h, (1,3 g, 4,7 mmol)	2,0 g, 98 %	R _t = 1,04 min, Método 1	429 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Producto	Reactivo, cantidad	Cantidad de producto, rendimiento	R _t [min], método	MS (ESI pos o APCI, m/z)
43e (mezcla racémica)		Ejemplo 40i, (1,7 g, 5,3 mmol), en acetonitrilo	2,4 g, 85 %	R _t = 1,14 min, Método 1	463 [M+H] ⁺
43f (mezcla racémica)		Ejemplo 40j, (1,2 g, 3,6 mmol)	1,2 g, 68 %	R _t = 1,18 min, Método 1	491 [M+H] ⁺
43 g (mezcla racémica)		Ejemplo 41c (100 mg, 1,3 mmol), acetonitrilo	690 mg, en bruto	R _t = 1,10 min, Método 1	443 [M+H] ⁺

Ejemplo 43h (mezcla racémica)

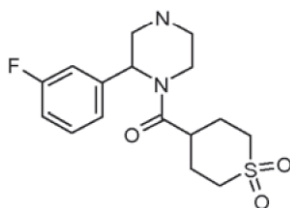


5 Se añaden yoduro de cobre (I) (500 mg, 2,63 mmol) y hexametilfosforamida (1,8 ml, 10,1 mmol) a una solución agitada del ejemplo 42h (1,1 g, 2,02 mmol) disuelta en 6 ml de DMF anhidra. Después de 5 minutos agitando, se añade metil-2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)-acetato (1,3 ml, 10,1 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 1 hora. El producto en bruto se vierte en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con EtOAc; la

10 capa orgánica se separa, se seca y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando ciclohexano/EtOAc 1:1 a 100 % de EtOAc como eluyente, para obtener el compuesto del título (770 mg, rendimiento del 69 %).

HPLC-MS (Método 5): R_t = 3,12 min
 15 MS (APCI+): m/z = 495 [M-H]⁺

Ejemplo 44b (mezcla racémica)



5 El ejemplo 43b (1,2 g, 2,3 mmol) se disuelve en 10 ml de dioxano; HCl (solución 4 N en dioxano, se añaden 3,7 ml, 14,8 mmol) y la mezcla de reacción se agita hasta la conversión completa. El sólido se filtra para obtener el producto deseado como sal clorhidrato (715 mg).

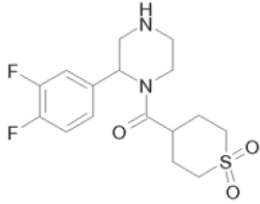
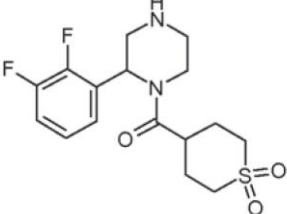
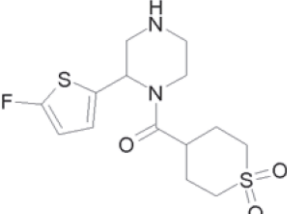
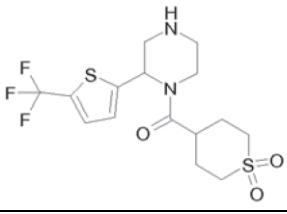
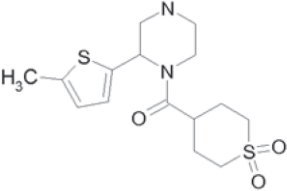
UPLC-MS (Método 1): $R_t = 0,59$ min

MS (ES+): $m/z = 341$ [M+H]⁺

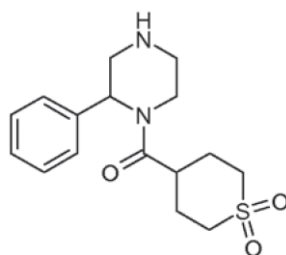
10 Los siguientes ejemplos se sintetizan en analogía a la preparación del ejemplo 44b, en caso de usar solución acuosa de NaOH o NH₄OH para obtener la base libre:

Ejemplo	Producto	Reactivo, cantidad	Cantidad de producto	R_t [min], método	MS (ESI pos o APCI, m/z)
44c (mezcla racémica)		Ejemplo 43e, (5,8 g, 11,0 mmol)	2,8 g	$R_t = 0,63$ min, Método 1	363 [M+H] ⁺
44d (mezcla racémica)		Ejemplo 43f, (1,2 g, 2,5 mmol)	940 mg	$R_t = 0,70$ min, Método 1	391 [M+H] ⁺
44f (mezcla racémica)		Ejemplo 42b, (3,8 g, 8,2 mmol)	2,5 g	$R_t = 0,57$ min, Método 2	359 [M+H] ⁺
44 g (mezcla racémica)		Ejemplo 42c, (3,3 g, 7,5 mmol)	2,5 g	$R_t = 0,59$ min, Método 2	341 [M+H] ⁺
44h (mezcla racémica)		Ejemplo 42d, (2,3 g, 5,1 mmol)	1,7 g	$R_t = 0,63$ min, Método 2	341 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Producto	Reactivo, cantidad	Cantidad de producto	R _t [min], método	MS (ESI pos o APCI, m/z)
44i (mezcla racémica)		Ejemplo 42e, (3,0 g, 6,4 mmol)	2,1 g	R _t = 1,72 min, Método 5	359 [M+H] ⁺
44k (mezcla racémica)		Ejemplo 43a, (2,1 g, 4,6 mmol)	1,6 g	R _t = 0,59 min, Método 1	359 [M+H] ⁺
44l (mezcla racémica)		Ejemplo 42 g, (1,2 g, 2,7 mmol)	750 mg	R _t = 1,73 min, Método 5	347 [M+H] ⁺
44m (mezcla racémica)		Ejemplo 43 h, (820 mg, 1,7 mmol)	575 mg	R _t = 3,11 min, Método 16	397 [M+H] ⁺
44n (mezcla racémica)		Ejemplo 43 g, (690 mg, 1,4 mmol)	470 mg (como sal clorhidrato)	R _t = 0,60 min, Método 1	343 [M+H] ⁺

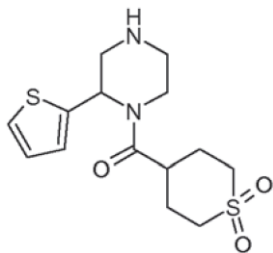
Ejemplo 45a (mezcla racémica)



5 Se añade ácido trifluoroacético (14,1 ml, 183,4 mmol) a una solución enfriada a 0 °C del ejemplo 43c (7,8 g, 18,3 mmol) en 75 ml de DCM. Después de 20 horas de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica sobre un cartucho SCX, para dar el compuesto del título (4,9 g, rendimiento del 83 %).

10 UPLC-MS (Método 1): R_t = 0,55 min
MS (ES⁺): m/z = 323 [M+H]⁺

Ejemplo 46a (mezcla racémica)



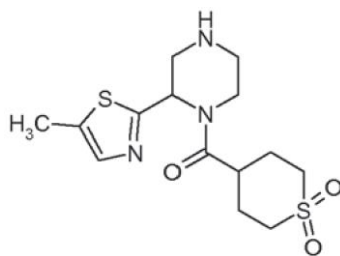
- 5 El ejemplo 46a se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 45a a partir del ejemplo 43d (2,0 g, 4,7 mmol) usando ácido trifluoroacético (3,6 ml, 46,7 mmol) y 20 ml de DCM para obtener 1,5 g de producto.

UPLC-MS (Método 4): $R_t = 1,73$ min

MS (APCI+): $m/z = 329$ $[M+H]^+$

10

Ejemplo 47a (mezcla racémica)



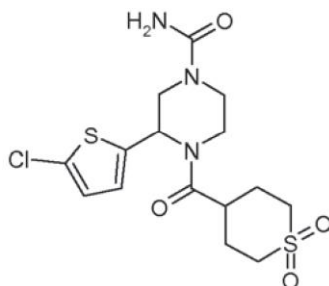
- 15 Se añaden N,N-diisopropiletilamina (45 μ l, 0,26 mmol) y cloruro de 1,1-dioxotiano-4-carbonilo (52 mg, 0,26 mmol) preparados previamente a partir del ácido carboxílico correspondiente y cloruro de oxalilo en DCM anhidro) a una solución del ejemplo 15b (50 mg, 0,18 mmol) en 2 ml de DCM anhidro en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agita durante la noche. El producto en bruto se reparte entre DCM (5 ml) y solución acuosa de NaHCO_3 al 5 %; la fase orgánica se separa, se añade ácido trifluoroacético (400 μ l) y la reacción se agita durante la noche. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto en bruto se purifica mediante un cartucho SCX para obtener el compuesto del título (46 mg, contenido del 85 %; el contenido se estima a 254 nm.).
- 20

UPLC-MS (Método 1): $R_t = 0,58$ min

MS (ES+): $m/z = 344$ $[M+H]^+$

25

Ejemplo 48a (mezcla racémica)



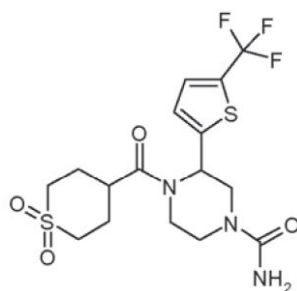
- 30 Una solución de trimetilsililiscianato (137 μ l, 1,03 mmol) disuelto en 4 ml de THF anhidro se añade gota a gota a una suspensión del ejemplo 44c (340 mg, 0,94 mmol como base libre) en 10 ml de THF anhidro en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agita durante 20 horas. El disolvente se elimina a presión reducida, entonces se añade una solución de HCl en metanol al residuo y la reacción se agita 30 minutos. El disolvente se elimina para obtener el compuesto del título (830 mg) que se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa.
- 35

HPLC-MS (Método 11): $R_t = 2,47$ min

MS (ES+): $m/z = 406$ $[M+H]^+$

Ejemplo 48b (mezcla racémica)

40

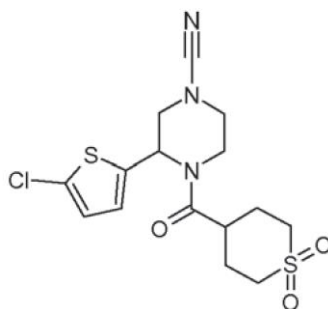


5 El ejemplo 48b se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 48a a partir del ejemplo 44m (300 mg, 0,72 mmol) en lugar del ejemplo 44c, isocianato de trimetilsililo (405 μ l, 2,0 mmol) y 10 ml de THF anhidro para obtener el compuesto del título (307 mg) que se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa.

HPLC-MS (Método 10): $R_t = 2,61$ min

MS (ES+): $m/z = 440$ [M+H]⁺

10 Ejemplo 49a (mezcla racémica)

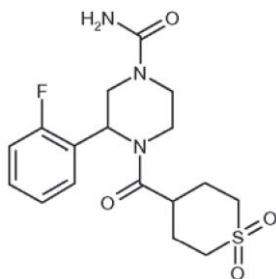


15 Se añaden trietilamina (8 μ l, 0,06 mmol) y 1,5 ml de solución acuosa de NaOH al 50 % a una solución agitada del ejemplo 48a (255 mg, 0,57 mmol) disuelto en 20 ml de cloroformo y la mezcla resultante se agita vigorosamente durante la noche. Se añaden dos ml de solución acuosa de NaOH al 50 % y la mezcla de reacción se agita durante 8 horas adicionales. Se añaden DCM y agua a la mezcla, las fases se separan; la capa orgánica se seca y se concentra a presión reducida para obtener 280 mg del compuesto del título que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 HPLC-MS (Método 11): $R_t = 3,03$ min

MS (ES+): $m/z = 388$ [M+H]⁺

25 Ejemplo 50a (mezcla racémica)

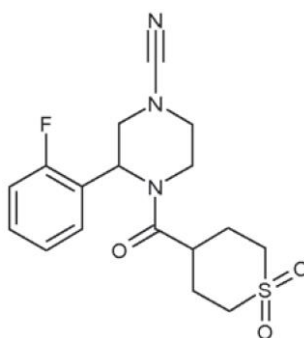


30 El ejemplo 50a se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 48a a partir del ejemplo 44g (600 mg, 1,8 mmol) en lugar del ejemplo 44c e isocianato de trimetilsililo (270 μ l, 2,0 mmol) para obtener el compuesto del título (560 mg) que se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa.

UPLC-MS (Método 2): $R_t = 0,60$ min

MS (ES+): $m/z = 384$ [M+H]⁺

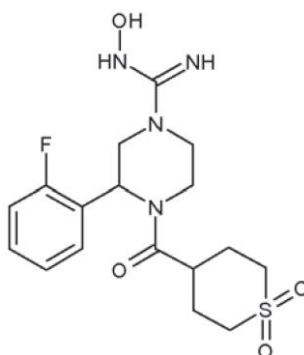
35 Ejemplo 51a (mezcla racémica)



5 Se añaden trietilamina (20 μ l, 0,17 mmol) y 6 ml de solución acuosa de NaOH al 50 % a una solución agitada del ejemplo 50a (560 mg, 1,46 mmol) disuelta en 10 ml de cloroformo y la mezcla resultante se agita vigorosamente 6 horas. Se añaden DCM y agua al producto en bruto y las fases se separan, la capa orgánica se seca y se concentra a presión reducida; el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando EtOAc/Hexano/MeOH 80:20:1 como eluyente, para obtener el compuesto del título (310 mg, rendimiento del 58 %).

10 HPLC-MS (Método 17): $R_t = 2,47$ min
MS (ES+): $m/z = 366$ [M+H]⁺

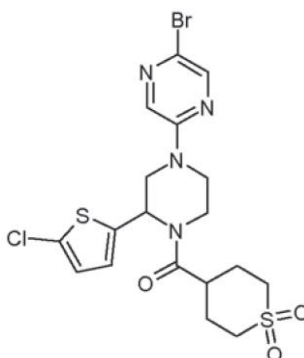
Ejemplo 52a (mezcla racémica)



15 El Ejemplo 51a (300 mg, 0,82 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50 %, 120 μ l, 1,96 mmol) se disuelven en 3 ml de EtOH y la reacción se calienta en un reactor de microondas durante 30 minutos a 100 °C. El disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se reparte entre agua y DCM; la fase orgánica se separa y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (270 mg).

20 HPLC-MS (Método 17): $R_t = 1,87$ min
MS (ES+): $m/z = 399$ [M+H]⁺

25 Ejemplo 53a (mezcla racémica)



30 El ejemplo 53a se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 28a usando el ejemplo 44c (150 mg, 0,41 mmol) en lugar del ejemplo 3o, 2,5-dibromopirazina (108 mg, 0,45 mmol) en lugar de 2-cloropirimidina, N,N-diisopropiletilamina (179 μ l, 1,03 mmol) y 1 ml de DMSO. La mezcla se calienta en un reactor de microondas durante 2 horas a 130 °C. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando

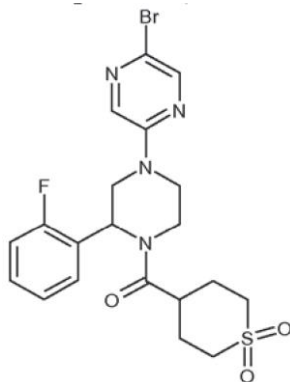
ES 2 745 555 T3

ciclohexano/EtOAc 60:40 a 20:80 como eluyente para obtener el compuesto del título (130 mg, rendimiento del 61 %).

UPLC-MS (Método 1): $R_t = 1,21$ min

5 MS (ES+): $m/z = 519-521$ $[M+H]^+$

Ejemplo 54a (mezcla racémica)

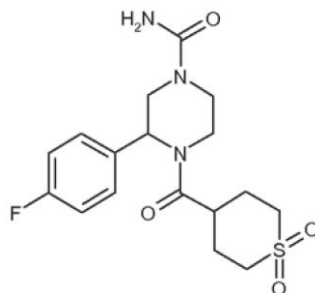


10 El ejemplo 54a se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 53a usando el ejemplo 44g (370 mg, 1,1 mmol) en lugar del ejemplo 44c, 2,5-dibromopirazina (260 mg, 1,1 mmol), N,N-diisopropiletilamina (210 μ l, 1,2 mmol) y 2 ml de DMSO. La mezcla se calienta en un reactor de microondas durante 1 hora a 130 °C. Se obtienen 460 mg del compuesto del título.

15 UPLC-MS (Método 1): $R_t = 1,09$ min
MS (ES+): $m/z = 497-499$ $[M+H]^+$

Ejemplo 55a (mezcla racémica)

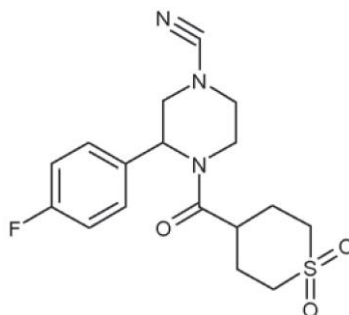
20



25 El ejemplo 55a se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 48a a partir del ejemplo 44h (350 mg, 1,0 mmol) en lugar del ejemplo 44c e isocianato de trimetilsililo (150 μ l, 1,1 mmol) para obtener el compuesto del título (390 mg) que se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa.

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 1,52$ min
MS (APCI+): $m/z = 384$ $[M+H]^+$

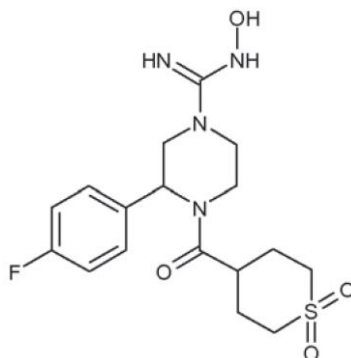
30 Ejemplo 56a (mezcla racémica)



El ejemplo 56a se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 49a a partir del ejemplo 55a (310 mg, 0,81 mmol) en lugar del ejemplo 48a, trietilamina (11 μ l, 0,08 mmol) y 2,5 ml de solución acuosa de NaOH al 50 % en 8 ml de cloroformo; la mezcla de reacción se agita durante la noche. Después del tratamiento y la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando DCM/MeOH 95:5 como eluyente, se obtiene el compuesto del título (149 mg, rendimiento del 45 %).

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 1,96$ min
MS (APCI+): $m/z = 366$ [M+H]⁺

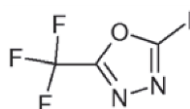
10 Ejemplo 57a (mezcla racémica)



15 El ejemplo 57a se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 52a a partir del ejemplo 56a (149 mg, 0,41 mmol) en lugar del ejemplo 51a, clorhidrato de hidroxilamina (57 mg, 0,82 mmol), N,N-diisopropiletilamina (140 μ l, 0,82 mmol) para obtener el compuesto del título (150 mg) usado tal cual sin purificación adicional.

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 1,46$ min
MS (APCI+): $m/z = 399$ [M+H]⁺

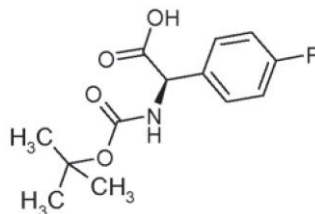
20 Ejemplo 58a



25 Una solución de 5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (300 mg, 2,0 mmol) disuelta en 3 ml de diyodometano se calienta a 100 °C y se agita durante 2 horas; se añade por goteo lentamente isoamilnitrito (1,0 ml, 7,8 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agita adicionalmente durante 20 minutos. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 100:0 a 98:2 para obtener el compuesto del título (95 mg).

30 GC-MS (Método 3): $R_t = 3,04$ min MS (EI): $m/z = 263$ [M]⁺

Ejemplo 59a (enantiómero único; Configuración R)

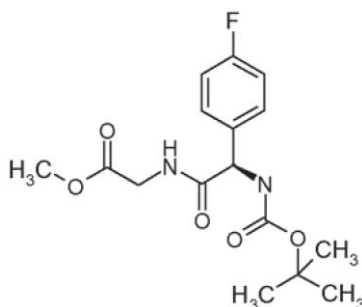


35 Se añade NaHCO₃ (1,0 g, 11,9 mmol) a una suspensión agitada de (R)-4-fluorofenilglicina (1,0 g, 5,9 mmol) en agua. Después de 30 minutos, se añade una solución de di-*tert*-butildicarbonato (1,5 g, 7,1 mmol) disuelto en alcohol *tert*-butílico gota a gota y la mezcla de reacción resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluye con agua y después con una solución acuosa de ácido cítrico al 5 % (hasta pH 4-5); después la mezcla se extrae con DCM; la capa orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,6 g).

HPLC-MS (Método 17): $R_t = 2,25$ min

MS (ES+): $m/z = 292 [M+Na]^+$

Ejemplo 60a (enantiómero único; Configuración R)

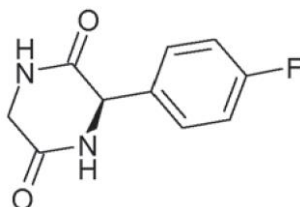


5

Se añade NaHCO_3 (1,0 g, 11,9 mmol) a una mezcla agitada del ejemplo 59a (1,5 g, 5,6 mmol) y clorhidrato de éster metílico de glicina (700 mg, 5,6 mmol) disuelto en 40 ml de DCM y 10 ml de DMF anhidra y la reacción se agita 30 minutos. Se añaden 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (830 mg, 6,1 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,2 g, 6,1 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añaden agua y DCM, la capa orgánica se separa, se lava con solución acuosa de ácido cítrico al 5 %, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando hexano/EtOAc 6:4 como eluyente, para obtener el compuesto del título (1,9 g, rendimiento del 90 %).

15 UPLC-MS (Método 2): $R_t = 1,01$ min
MS (ES+): $m/z = 341 [M+H]^+$

Ejemplo 61a (enantiómero único; Configuración R)



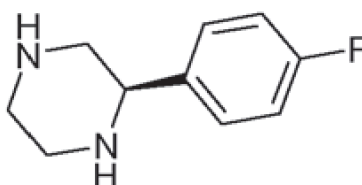
20

Se añade ácido fórmico (20 ml) al ejemplo 60a (1,9 g, 5,0 mmol) entonces, después de 1 hora de agitación, el ácido se elimina a presión reducida, Se añaden 10 ml de tolueno y 25 ml de 2-butanol al residuo y la mezcla resultante se somete a reflujo 4 horas usando un aparato Dean-Stark. El disolvente se elimina a presión reducida, entonces el residuo se suspende en EtOAc y se filtra para obtener el compuesto del título (550 mg).

25

UPLC-MS (Método 2): $R_t = 0,53$ min
MS (ES+): $m/z = 209 [M+H]^+$

30 Ejemplo 62a (enantiómero único; Configuración R)

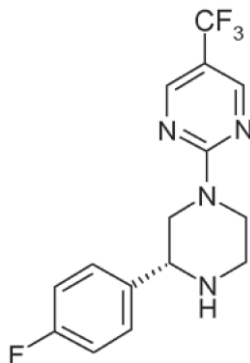


35 Se añade complejo de borano-sulfuro de metilo (2,5 ml, solución en THF 2 M, 5 mmol), a temperatura ambiente, a una mezcla agitada del ejemplo 61a (200 mg, 1,0 mmol) en 5 ml de THF anhidro en atmósfera de nitrógeno y la reacción se somete a reflujo 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añaden 3 ml de MeOH y 0,5 ml de HCl conc. y la mezcla se calienta 2 horas a 70 °C. Se retiran los disolventes a presión reducida, el residuo se reparte entre agua y Et_2O , la capa acuosa se separa, se basicifica hasta pH 10 por adición de NH_4OH y se extrae con DCM. La capa orgánica se separa, se seca sobre un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (120 mg).

40

UPLC-MS (Método 23): $R_t = 0,47$ min
MS (ES+): $m/z = 181 [M+H]^+$

Ejemplo 63a (enantiómero único; Configuración R)

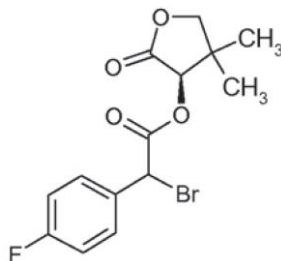


- 5 Se añade N,N-diisopropiletilamina (30 μ l, 0,2 mmol) a una solución agitada del ejemplo 62a (35 mg, 0,2 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (36 mg, 0,2 mmol) disuelta en 1 ml de DMSO anhidro; la reacción se calienta en un reactor de microondas durante 2 horas a 100 °C. Se añaden agua y EtOAc al producto en bruto, la fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando DCM/MeOH 100:2 como eluyente, para obtener el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 47 %).

UPLC-MS (Método 1): $R_t = 0,90$ min
MS (ES+): $m/z = 327$ [M+H]⁺
HPLC quiral (Método 15): $R_t = 4,38$ min

15

Ejemplo 64a



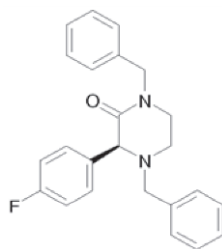
- 20 Se añade N,N'-diciclohexilcarbodiimida (1,8 g, 8,6 mmol) a una solución agitada de ácido alfa-bromo-4-fluorofenilacético (2,0 g, 8,6 mmol), D-(-)-pantolactona (1,1 g, 8,6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (100 mg, 0,8 mmol) en DCM y la mezcla de reacción se agita 3 horas. El precipitado se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida; el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando hexano/EtOAc 8:2 como eluyente, para obtener el compuesto del título (2,6 g, rendimiento del 86 %).

25

UPLC-MS (Método 1): $R_t = 1,34$ min
MS (ES+): $m/z = 345-347$ [M+H]⁺

Ejemplo 65a (enantiómero único; Configuración S)

30

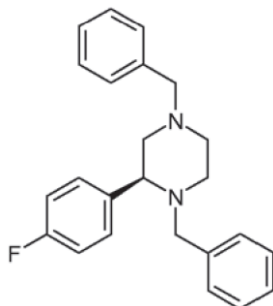


- 35 Se añade N,N'-dibenciletildiamina (2,1 g, 8,6 mmol) a una solución agitada del ejemplo 64a (2,5 g, 7,2 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (2,7 g, 7,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,4 mmol) en 60 ml de DCM y la mezcla de reacción se agita 16 horas. Se añade agua, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida; el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando hexano/EtOAc/MeOH 70:30:1 como eluyente, para obtener el compuesto del título (2,2 g, rendimiento del 83 %).

HPLC-MS (Método 17): $R_t = 5,13$ min
 MS (ES+): $m/z = 375$ $[M+H]^+$
 HPLC quiral (Método 24): $R_t = 29,7$ min

5

Ejemplo 66a (enantiómero único; Configuración S)



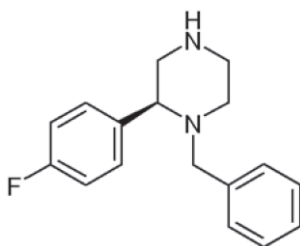
10 Se añade complejo de borano-sulfuro de metilo (solución en THF 2,0 M, gota a gota, 1,1 ml, 2,3 mmol) a una solución agitada del ejemplo 65a (160 mg, 0,4 mmol) en 6 ml de THF anhidro en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se somete a reflujo 8 horas; después de enfriar a temperatura ambiente, se añaden 2 ml de MeOH y 0,5 ml de solución concentrada de HCl y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 1 hora. El disolvente se concentra a presión reducida, el residuo se reparte entre agua y Et₂O entonces la capa acuosa se separa y se basifica mediante la adición de NH₄OH hasta pH 10 y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (110 mg).

15

UPLC-MS (Método 1): $R_t = 1,13$ min
 MS (ES+): $m/z = 361$ $[M+H]^+$
 HPLC quiral (Método 24): $R_t = 8,0$ min

20

Ejemplo 67a (enantiómero único; Configuración S)



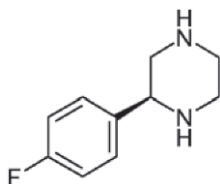
25 Se añade 1-cloroetilcloroformiato (0,15 ml, 1,4 mmol) a una solución agitada del ejemplo 66a (100 mg, 0,3 mmol) disuelto en 2 ml de dicloroetano anhidro y la mezcla de reacción se agita 10 horas. El disolvente se concentra a presión reducida y se añaden 3 ml de MeOH al residuo, entonces la mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 2 horas. El disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se disuelve en agua y se basifica mediante la adición de NH₄OH hasta pH 10 y la mezcla se extrae con DCM; la capa orgánica se separa, se seca sobre un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (65 mg).

30

UPLC-MS (Método 1): $R_t = 0,9$ min
 MS (ES+): $m/z = 271$ $[M+H]^+$

35

Ejemplo 68a (enantiómero único; Configuración S)



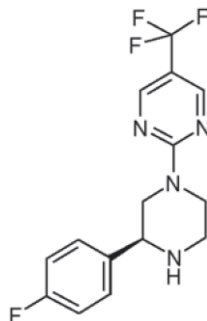
40 Se añade hidróxido de paladio (40 mg) a una solución agitada del ejemplo 67a (50 mg, 0,2 mmol) disuelto en ácido acético glacial y la mezcla de reacción se hidrogena en un aparato Parr a 0,41 MPa (60 psi) durante 3 horas. El catalizador se filtra sobre un lecho corto de celite y el filtrado se concentra a presión reducida; el residuo se trata con

agua, se basifica por adición de NH_4OH (pH 10) y la mezcla se extrae con DCM. La fase orgánica se separa, se seca y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (30 mg).

UPLC-MS (Método 1): $R_t = 0,26$ min

5 MS (ES+): $m/z = 181$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 69a (enantiómero único; Configuración S)

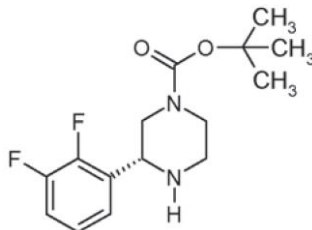


10 Se añade N,N-diisopropiletilamina (30 μl , 0,2 mmol) a una solución agitada del ejemplo 68a (30 mg, 0,2 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (30 mg, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas 2 horas a 100 °C. El producto en bruto se reparte entre agua y EtOAc, entonces la capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida; el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando DCM/MeOH 100:2 como eluyente, para obtener el compuesto del título (35 mg, rendimiento del 64 %).

UPLC-MS (método 1): $R_t = 0,89$ min

15 MS (ES+): $m/z = 327$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 Ejemplo 70a (enantiómero único)



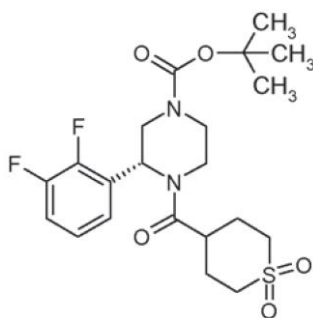
25 Se añade D-(-)-ácido mandélico (19 g, 124,7 mmol) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-(2,3-difluorofenil)-piperazin-1-carboxílico racémico (37,2 g, 124,7 mmol, preparado a gran escala como se ha descrito para el ejemplo 40c) disuelto en 300 ml de EtOAc; después de 30 minutos agitando, la mezcla de reacción se enfría con un baño de hielo/agua a aproximadamente 0 °C y se agita durante 1 hora. El precipitado blanco se filtra y entonces se cristaliza 5 veces en EtOAc a reflujo; se obtienen 17,5 g de la sal mandelato; el análisis de HPLC quiral realizado sobre la base libre da un exceso enantiomérico > 98 %. Se recogen las aguas madre, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se cristaliza, como se ha descrito anteriormente, en EtOAc. Se obtienen 3,5 g de sal que tiene un exceso enantiomérico > 98 %. Las sales diastereoméricas se combinan entre sí (21 g) y se agitan con una solución acuosa de NaOH. La capa acuosa se extrae con EtOAc para obtener el compuesto del título como base libre (13,3 g).

35 HPLC-MS (Método 27): $R_t = 4,43$ min

MS (ES+): $m/z = 299$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC quiral (Método 25): $R_t = 6,88$ min

40 Ejemplo 71a (enantiómero único)

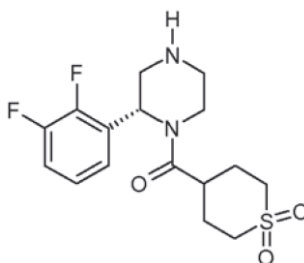


5 Se añaden 1,1-dióxido de ácido tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxílico (9,53 g, 53,5 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (7,3 g, 53,5 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (13,7 g, 71,3 mmol) a una solución del ejemplo 70a (13,3 g, 44,6 mmol) disuelta en 30 ml de DMF anhidra y 140 ml de THF anhidro en atmósfera de nitrógeno; la mezcla de reacción se agita 72 horas, entonces el THF se evapora a presión reducida y el residuo se reparte entre solución acuosa de NaHCO₃ y EtOAc. La capa orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se suspende en éter isopropílico, se agita, se enfría con un baño de agua con hielo y el sólido se filtra para obtener el compuesto del título (17,0 g).

10

HPLC-MS (Método 10): R_t = 4,43 min
MS (ES⁺): m/z = 403 [M-56+H]⁺ y 359 [M-100+H]⁺
HPLC quiral (Método 25): R_t = 13,27 min

15 Ejemplo 72a (enantiómero único)

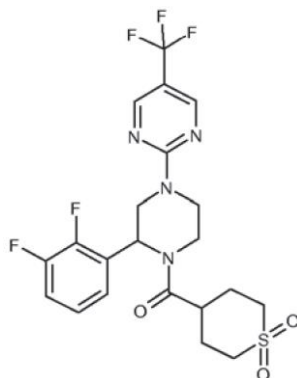


20 El ejemplo 72a se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 44b a partir del ejemplo 71a (17,0 g, 37,1 mmol) usando HCl (solución 4 N en dioxano, 140 ml, 560 mmol) y 300 ml de 1,4-dioxano. La sal clorhidrato obtenida se disuelve en agua, se lava con solución acuosa de NaOH y se extrae con DCM para obtener el compuesto del título (12,2 g).

25 HPLC-MS (Método 27): R_t = 2,50 min
MS (APCI⁺): m/z = 359 [M+H]⁺
HPLC quiral (Método 9): R_t = 11,66 min

Realizaciones ejemplares

30 Ejemplo 1 (mezcla racémica)



Ejemplo 44k (300 mg, 0,8 mmol), Se disuelven 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (199 mg, 1,09 mmol) y N,N-

diisopropiletilamina (287 μ l, 1,67 mmol) en 4 ml de DMSO anhidro y se calientan en un reactor de microondas durante 30 minutos a 150 $^{\circ}$ C. El producto en bruto se reparte entre EtOAc y agua, la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentra después a presión reducida para obtener 360 mg del producto del título.

- 5 HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,54$ min
MS (ES+): $m/z = 505$ [M+H]⁺

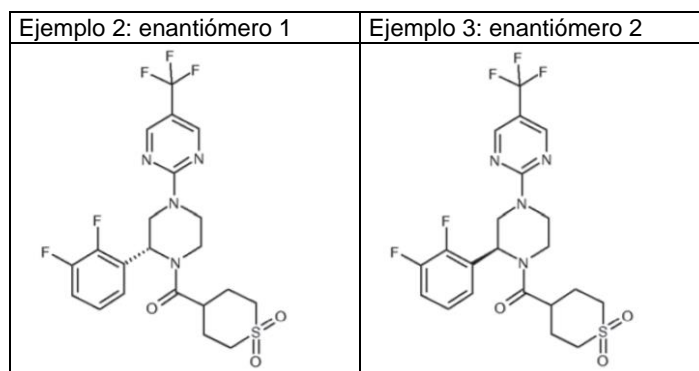
Los enantiómeros se obtienen por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

- 10 Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: Bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 μ m, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; caudal: 15 ml/min, Temperatura: 25 $^{\circ}$ C; Detección UV: 254 nm

- 15 Ejemplo de separación por HPLC quiral:

Enviado a separación: 665 mg del Ejemplo 1 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 157 mg del enantiómero 1 (Exp. 2) y 40 mg del enantiómero 2 (Exp. 3)



20

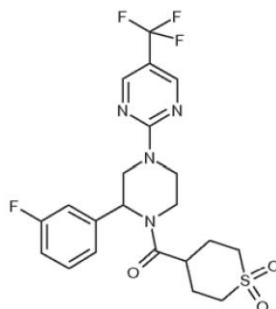
Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 10): R [min]	MS (ES+): m/z
Exp. 2	10,88 (Método 9)	3,57	505
Exp. 3	12,19 (Método 9)	3,57	505

Síntesis alternativa del ejemplo 2 (enantiómero único)

- 25 Una solución del ejemplo 72a (12,2 g, 33,9 mmol), N,N-diisopropiletilamina (11,6 ml, 67,8 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (6,8 g, 37,3 mmol) en 100 ml de DMSO anhidro se calienta a 100 $^{\circ}$ C y se agita durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade agua y el nuevo precipitado formado se filtra y se lava con agua y con n-hexano. El sólido se disuelve en EtOAc y se lava con solución acuosa de ácido cítrico al 10 %; la capa orgánica se separa, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo se suspende en éter dietílico y se filtra; entonces el sólido resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, usando ciclohexano/EtOAc 1:1 a 20:80 como eluyente, para obtener el compuesto del título (15,0 g, rendimiento del 88 %).

- 30 HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,52$ min
MS (ES+): $m/z = 505$ [M+H]⁺
35 HPLC quiral (Método 9): $R_t = 10,88$ min

Ejemplo 4 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 4 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44b (base libre, 400 mg, 1,18 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (279 mg, 1,53 mmol), N,N-diisopropiletamina (402 μ l, 2,35 mmol) y 5 ml de DMSO anhidro. La mezcla se calienta en un reactor de microondas durante 30 minutos a 150 °C. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando ciclohexano/EtOAc 70:30 a 20:80 como eluyente, para obtener 559 mg (rendimiento del 98 %) de producto.

HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,53$ min

MS (ES+): $m/z = 487$ [M+H]⁺

10

Los enantiómeros se obtienen por separación por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

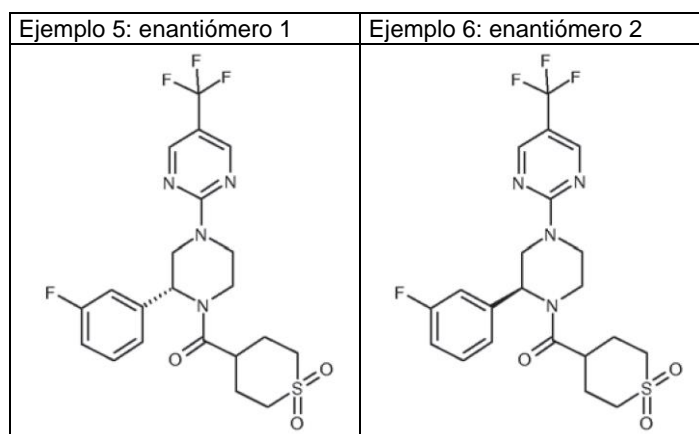
Método de separación:

15 Tipo de aparato de HPLC: Bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 μ m, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; caudal: 15 ml/min, Temperatura: 25 °C; Detección UV: 254 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

20

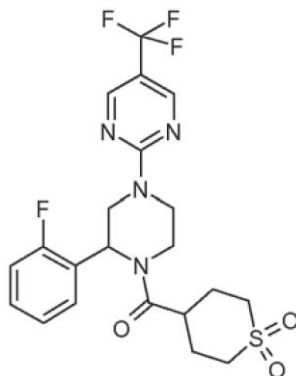
Enviado a separación: 500 mg del Ejemplo 4 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 103 mg del enantiómero 1 (Exp. 5) y 122 mg del enantiómero 2 (Exp. 6)



Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 10): R_t [min]	MS (ES+): m/z
Exp. 5	10,62 (Método 9)	3,58	487
Exp. 6	11,99 (Método 9)	3,57	487

25

Ejemplo 7 (mezcla racémica)



30 El ejemplo 7 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44g (560 mg, 1,65 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (400 mg, 2,19 mmol), N,N-diisopropiletamina (570 μ l, 3,33 mmol) disuelta en DMSO anhidro. La mezcla se calienta en un reactor de microondas durante 1 hora a 100 °C para obtener, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/Hexano/MeOH 70:30:1 como eluyente, 680 mg (rendimiento del 85 %) de producto.

HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,48$ min
 MS (ES+): $m/z = 487$ [M+H]⁺

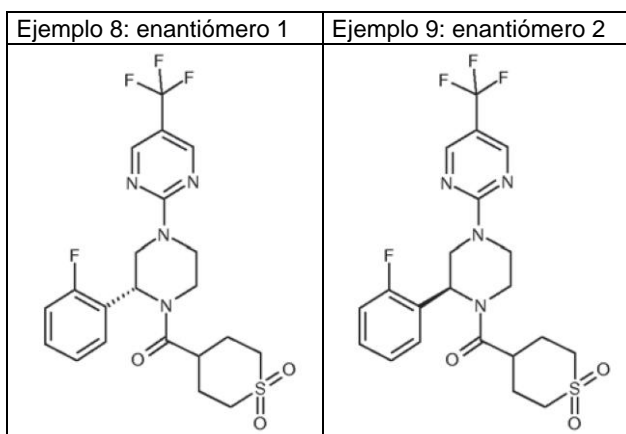
5 Los enantiómeros se obtienen por separación por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

10 Tipo de aparato de HPLC: Bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 μ m, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; caudal: 15 ml/min, Temperatura: 25 °C; Detección UV: 254 nm

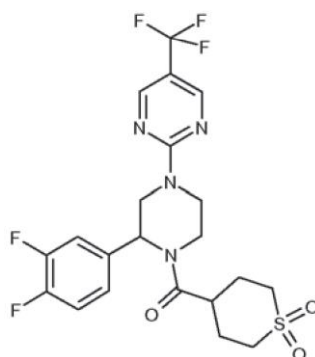
Ejemplo de separación por HPLC quiral:

15 Enviado a separación: 680 mg del Ejemplo 7 preparado como se ha descrito anteriormente;
 Obtenido: 190 mg del enantiómero 1 (Exp. 8) y 90 mg del enantiómero 2 (Exp. 9)



Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 10): R [min]	MS (ES+): m/z
Exp. 8	11,36 (Método 9)	3,44	487
Exp. 9	14,82 (Método 9)	3,43	487

20 Ejemplo 10 (mezcla racémica)



25 El ejemplo 10 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44i (415 mg, 1,16 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (280 mg, 1,53 mmol), N,N-diisopropiletilamina (396 μ l, 2,31 mmol) y 6 ml de DMSO anhidro; la mezcla se calienta en un reactor de microondas durante 30 minutos a 140 °C para obtener 514 mg del producto deseado.

HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,60$ min
 MS (ES+): $m/z = 505$ [M+H]⁺

30 Los enantiómeros se obtienen por separación por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

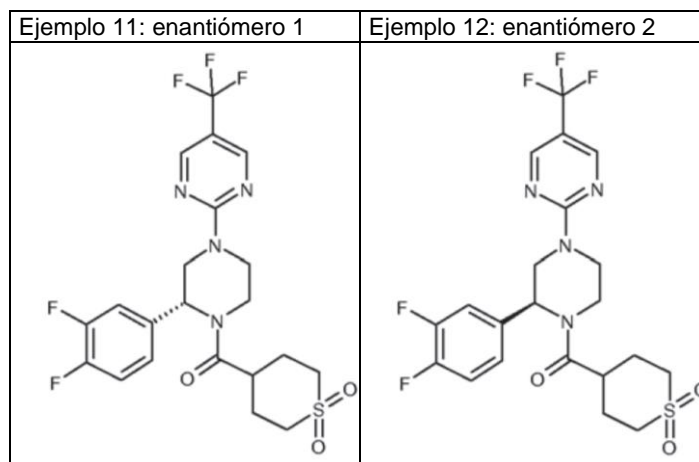
Tipo de aparato de HPLC: Bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 μm , 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; caudal: 15 ml/min, Temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; Detección UV: 254 nm

5

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

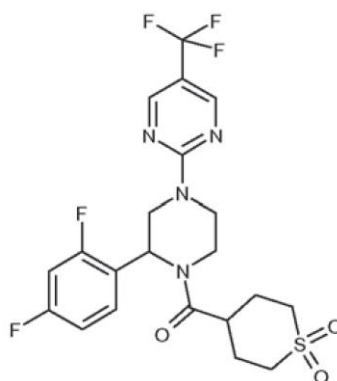
Enviado a separación: 514 mg del Ejemplo 10 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 190 mg del enantiómero 1 (Exp. 11) y 100 mg del enantiómero 2 (Exp. 12)

10



Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 10): R [min]	MS (ES+): m/z
Exp. 11	15,55 (Método 15)	3,57	505
Exp. 12	17,57 (Método 15)	3,58	505

Ejemplo 13 (mezcla racémica)



15

El ejemplo 13 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44f (80 mg, 0,22 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (60 mg, 0,33 mmol), N,N-diisopropiletilamina (75 μl , 0,44 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro. La mezcla se calienta en un reactor de microondas durante 30 minutos a 130 $^{\circ}\text{C}$. Después de la purificación por HPLC-MS preparativa, se obtienen 84 mg (rendimiento del 75 %) de producto.

20

HPLC-MS (Método 5): R_t = 3,08 min
MS (APCI+): m/z = 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$

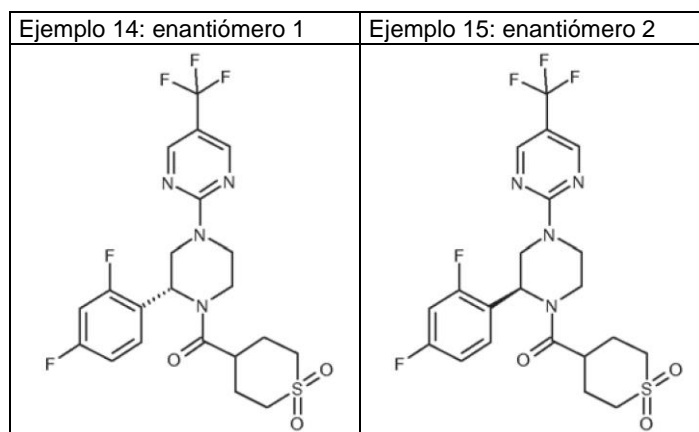
Los enantiómeros se obtienen por separación por HPLC usando una fase estacionaria quiral. Método de separación: Tipo de aparato de HPLC: Bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 μm , 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; caudal: 15 ml/min, Temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$; Detección UV: 254 nm

25

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

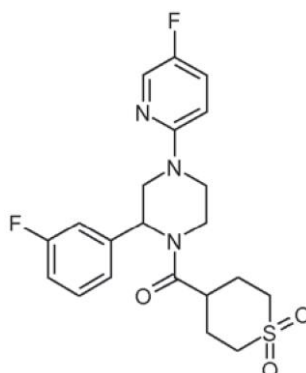
30

Enviado a separación: 70 mg del Ejemplo 13 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 26 mg del enantiómero 1 (Exp. 14) y 20 mg del enantiómero 2 (Exp. 15)



Ejemplo	HPLC quiral R _t [min]	HPLC-MS (Método 10): R _t [min]	MS (ES+): m/z
Exp. 14	11,76 (Método 9)	3,58	505
Exp. 15	16,59 (Método 9)	3,56	505

Ejemplo 16 (mezcla racémica)



5

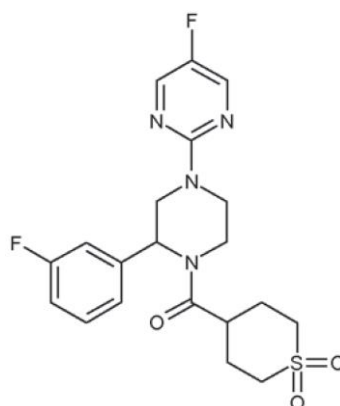
Ejemplo 44b (70 mg de base libre, 0,21 mmol), 2-cloro-5-fluoropiridina (25 μ l, 0,25 mmol), X-Phos (39 mg, 0,08 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (38 mg, 0,04 mmol) y *tert*-butóxido sódico (39 mg, 0,41 mmol) se suspenden en atmósfera de nitrógeno en 2 ml de dioxano previamente desgasificado; la mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas, a 90 °C, 2 horas.

10 El producto en bruto se reparte entre agua y EtOAc, la capa orgánica se separa, se seca y se concentra a presión reducida; el residuo se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 34 %)

15 HPLC-MS (Método 10): R_t = 3,25 min

MS (ES+): m/z = 436 [M+H]⁺

Ejemplo 17 (mezcla racémica)

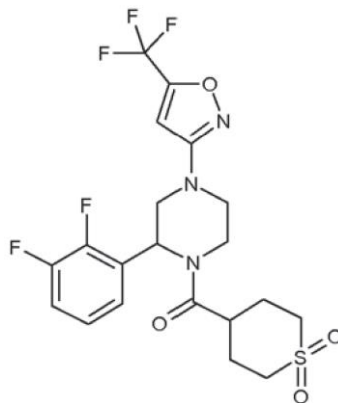


20

5 El ejemplo 17 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44b (70 mg de base libre, 0,21 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-fluoropirimidina (41 μ l, 0,33 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (71 μ l, 0,41 mmol) y 2 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas durante 2 horas a 120 $^{\circ}$ C. El producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (62 mg, rendimiento del 69 %).

HPLC-MS (Método 10): R_t = 3,12 min
MS (ES+): m/z = 437 [M+H]⁺

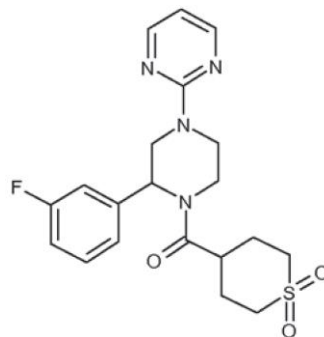
10 Ejemplo 18 (mezcla racémica)



15 Se añade N,N-diisopropiletilamina (72 μ l, 0,42 mmol) seguido, en porciones, de 1,1-dibromoformaldoxima (85 mg, 0,42 mmol) a una solución enfriada (-20 $^{\circ}$ C) del ejemplo 44k (150 mg, 0,42 mmol) disuelta en 5 ml de THF anhidro, en atmósfera de nitrógeno; la mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas y la temperatura aumenta a 0 $^{\circ}$ C. Se añade gota a gota 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno (215 μ l, 2,09 mmol) seguido de trietilamina (76 μ l, 0,54 mmol) y la reacción se agita 1 hora a 0 $^{\circ}$ C y entonces 24 horas a temperatura ambiente. El producto en bruto se diluye con EtOAc y se lava con agua; la fase orgánica se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (41 mg, rendimiento del 20 %).

20 HPLC-MS (Método 10): R_t = 3,44 min
MS (ES+): m/z = 494 [M+H]⁺

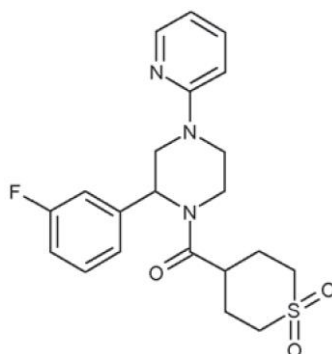
25 Ejemplo 19 (mezcla racémica)



30 El ejemplo 19 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44b (80 mg de base libre, 0,23 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-pirimidina (40 mg, 0,35 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (80 μ l, 0,46 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas durante 30 minutos a 130 $^{\circ}$ C. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (43 mg, rendimiento del 45 %).

35 HPLC-MS (Método 5): R_t = 2,52 min
MS (APCI+): m/z = 419 [M+H]⁺

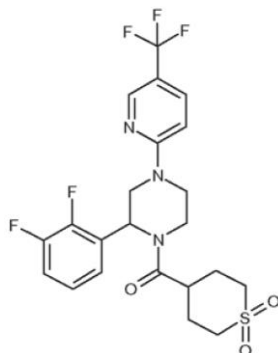
Ejemplo 20 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 20 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44b (80 mg de base libre, 0,24 mmol), 2-bromopiridina (27 μ l, 0,28 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, X-Phos (45 mg, 0,09 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (43 mg, 0,05 mmol), *tert*-butóxido sódico (45 mg, 0,47 mmol) en dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener, el compuesto del título (32 mg, rendimiento del 33 %).

10 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,70$ min
MS (APCI+): $m/z = 418$ [M+H]⁺

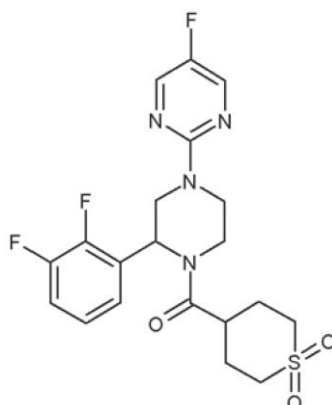
Ejemplo 21 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 21 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44k (100 mg, 0,28 mmol), 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (51 μ l, 0,42 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (96 μ l, 0,56 mmol) en DMSO. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas durante 30 minutos a 130 °C; el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (92 mg, rendimiento del 66 %).

20 HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,67$ min
MS (ES+): $m/z = 504$ [M+H]⁺

25 Ejemplo 22 (mezcla racémica)

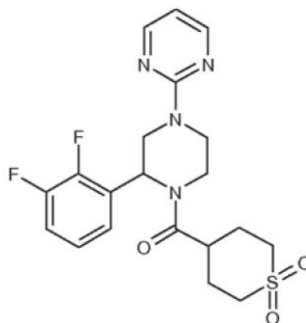


ES 2 745 555 T3

5 El ejemplo 22 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44k (70 mg, 0,21 mmol), 2-cloro-5-fluoropirimidina (41 μ l, 0,33 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (76 μ l, 0,45 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas durante 30 minutos a 130 °C. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (67 mg, rendimiento del 66 %).

HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,25$ min
MS (ES+): $m/z = 455$ [M+H]⁺

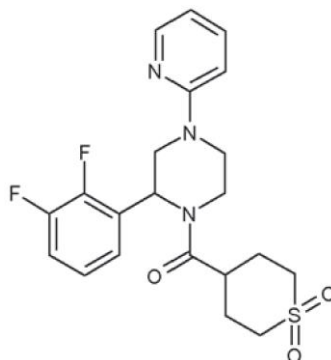
10 Ejemplo 23 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 23 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44k (80 mg, 0,23 mmol), 2-cloro-pirimidina (38 mg, 0,33 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (77 μ l, 0,45 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas durante 30 minutos a 130 °C. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (82 mg, rendimiento del 84 %).

20 HPLC-MS (Método 10): $R_t = 2,90$ min
MS (ES+): $m/z = 437$ [M+H]⁺

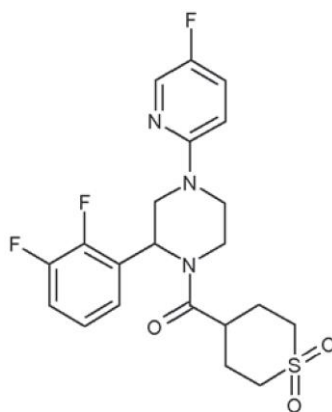
Ejemplo 24 (mezcla racémica)



25 El ejemplo 24 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44k (100 mg, 0,28 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 2-bromopiridina (32 μ l, 0,33 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, X-Phos (53 mg, 0,11 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (51 mg, 0,06 mmol), *tert*-butóxido sódico (54 mg, 0,56 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (55 mg, rendimiento del 45 %).

30 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,72$ min
MS (APCI+): $m/z = 436$ [M+H]⁺

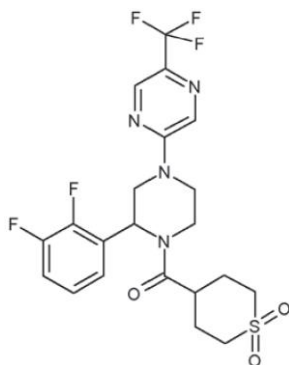
35 Ejemplo 25 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 25 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44k (120 mg, 0,33 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 2-cloro-5-fluoropiridina (40 μ l, 0,39 mmol), X-Phos (63 mg, 0,13 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (60 mg, 0,07 mmol), *tert*-butóxido sódico (63 mg, 0,66 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (64 mg, rendimiento del 43 %).

10 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,91$ min
MS (APCI+): $m/z = 454$ [M+H]⁺

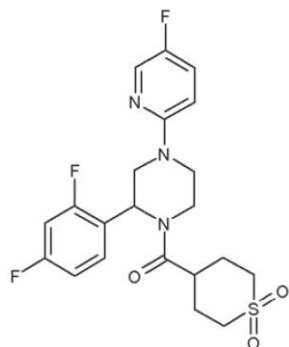
Ejemplo 26 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 26 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44k (70 mg, 0,18 mmol), 2-bromo-5-(trifluorometil)pirazina (60 mg, 0,26 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (60 μ l, 0,35 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas durante 30 minutos a 150 °C. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (43 mg, rendimiento del 48 %).

20 HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,52$ min
MS (ES+): $m/z = 505$ [M+H]⁺

25 Ejemplo 27 (mezcla racémica)

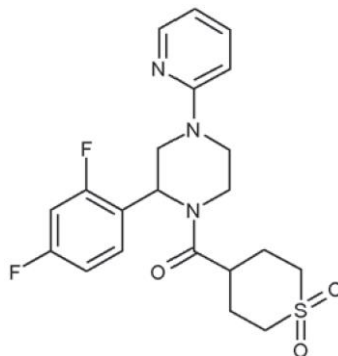


El ejemplo 27 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44f (80 mg, 0,22 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 2-cloro-5-fluoropiridina (35 mg, 0,26 mmol), X-Phos (42 mg, 0,09 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (40 mg, 0,04 mmol), *tert*-butóxido sódico (42 mg, 0,44 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 30:70 a 0:100 como eluyente para obtener el compuesto del título (35 mg, rendimiento del 35 %).

HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,29$ min

MS (ES+): $m/z = 454$ [M+H]⁺

Ejemplo 28 (mezcla racémica)

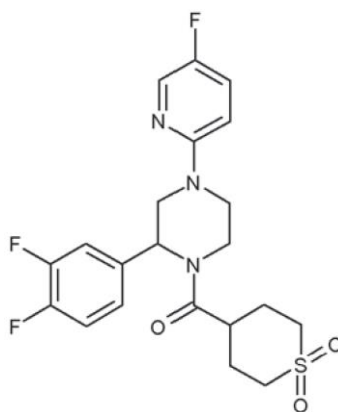


El ejemplo 28 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44f (80 mg, 0,22 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 2-bromopiridina (25 μ l, 0,26 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, X-Phos (42 mg, 0,09 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (40 mg, 0,04 mmol), *tert*-butóxido sódico (42 mg, 0,44 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 20:80 a 0:100 como eluyente para obtener el compuesto del título (57 mg, rendimiento del 59 %).

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,72$ min

MS (APCI+): $m/z = 436$ [M+H]⁺

Ejemplo 29 (mezcla racémica)

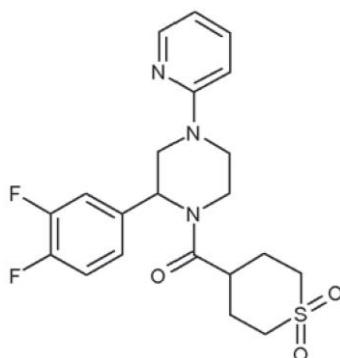


El ejemplo 29 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44i (80 mg, 0,22 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 2-cloro-5-fluoropiridina (35 mg, 0,26 mmol), X-Phos (42 mg, 0,09 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (40 mg, 0,04 mmol), *tert*-butóxido sódico (42 mg, 0,44 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 30:70 a 0:100 como eluyente para obtener el compuesto del título (59 mg, rendimiento del 58 %).

HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,38$ min

MS (ES+): $m/z = 454$ [M+H]⁺

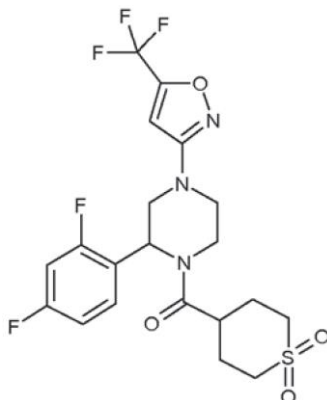
Ejemplo 30 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 30 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44i (80 mg, 0,22 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 2-bromopiridina (32 μ l, 0,26 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, X-Phos (42 mg, 0,09 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (40 mg, 0,04 mmol), *tert*-butóxido sódico (42 mg, 0,44 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 20:80 a 0:100 como eluyente para obtener el compuesto del título (54 mg, rendimiento del 56 %).

10 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,76$ min
MS (APCI+): $m/z = 436$ [M+H]⁺

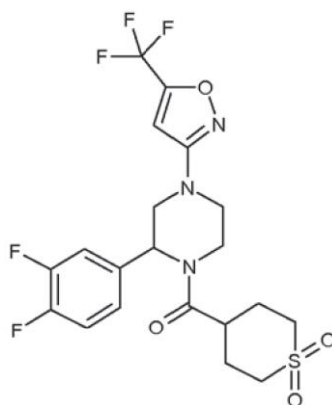
Ejemplo 31 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 31 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 18 a partir del ejemplo 44f (100 mg, 0,27 mmol) en lugar del ejemplo 44k, N,N-diisopropiletilamina (47 μ l, 0,27 mmol), 1,1-dibromoformaldoxima (56 mg, 0,27 mmol), 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno (140 μ l, 1,37 mmol), trietilamina (76 μ l, 0,55 mmol) y 2 ml de THF anhidro. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 40:60 a 20:80 como eluyente para obtener el compuesto del título (47 mg, rendimiento del 34 %).

20 HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,54$ min
MS (ES+): $m/z = 494$ [M+H]⁺

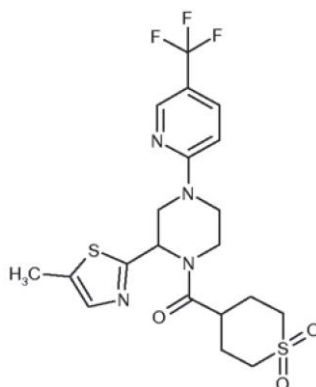
25 Ejemplo 32 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 32 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 18 a partir del ejemplo 44i (100 mg, 0,27 mmol) en lugar del ejemplo 44k, N,N-diisopropiletilamina (47 μ l, 0,27 mmol), 1,1-dibromoformaldoxima (56 mg, 0,27 mmol), 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno (140 μ l, 1,37 mmol), trietilamina (76 μ l, 0,55 mmol) y 2 ml de THF anhidro. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 30:70 a 20:80 como eluyente para obtener el compuesto del título (45 mg, rendimiento del 33 %).

10 HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,59$ min
MS (ES⁺): m/z = 494 [M+H]⁺

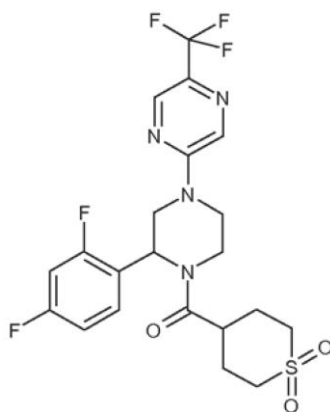
Ejemplo 33 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 33 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 47a (46 mg, contenido del 85 % estimado a 254 nm, 0,11 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (17 μ l, 0,14 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (39 μ l, 0,23 mmol) y DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 1 hora. el producto en bruto se purifica por
20 HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (11 mg, rendimiento del 19 %).

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,85$ min
MS (APCI⁺): m/z = 489 [M+H]⁺

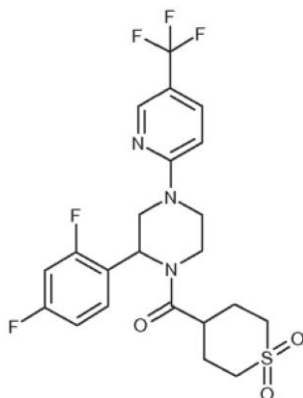
25 Ejemplo 34 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 34 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44f (80 mg, 0,22 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-bromo-5-(trifluorometil)pirazina (75 mg, 0,33 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (75 μ l, 0,44 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 minutos. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 20:80 a 0:100 como eluyente para obtener el compuesto del título (83 mg, rendimiento del 74 %).

10 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,96$ min
MS (APCI+): $m/z = 505$ [M+H]⁺

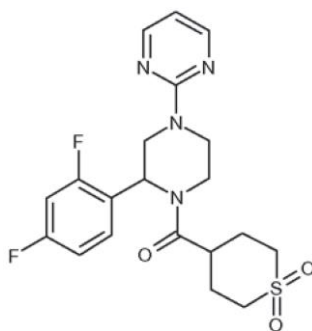
Ejemplo 35 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 35 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44f (80 mg, 0,22 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (54 mg, 0,33 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (75 μ l, 0,44 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 minutos. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 20:80 a 0:100 como eluyente para obtener el compuesto del título (37 mg, rendimiento del 33 %).

20 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 3,17$ min
MS (APCI+): $m/z = 504$ [M+H]⁺

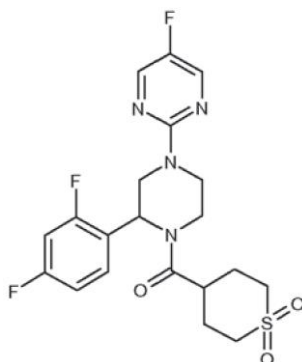
25 Ejemplo 36 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 36 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44f (80 mg, 0,23 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-pirimidina (38 mg, 0,33 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (75 μ l, 0,44 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 130 $^{\circ}$ C durante 30 minutos. El producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (77 mg, rendimiento del 79 %).

10 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,37$ min
MS (APCI+): $m/z = 437$ [M+H]⁺

Ejemplo 37 (mezcla racémica)

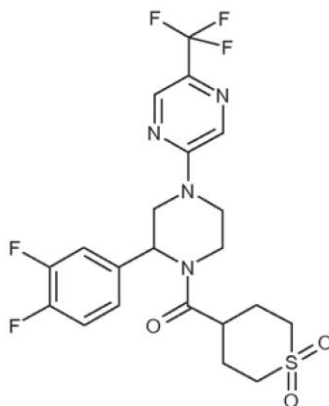


15 El ejemplo 37 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44f (80 mg, 0,23 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-fluoro-pirimidina (44 mg, 0,33 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (75 μ l, 0,44 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 130 $^{\circ}$ C durante 30 minutos. El producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (52 mg, rendimiento del 51 %).

20

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,67$ min
MS (APCI+): $m/z = 455$ [M+H]⁺

25 Ejemplo 38 (mezcla racémica)

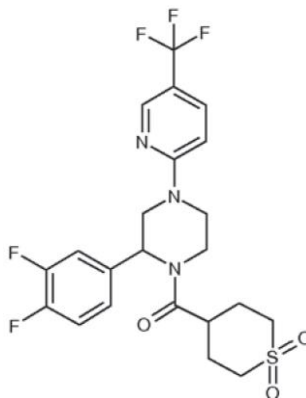


El ejemplo 38 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44i (80 mg, 0,22 mmol) en lugar

5 del ejemplo 44k, 2-bromo-5-(trifluorometil)pirazina (75 mg, 0,23 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (75 μ l, 0,44 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 minutos. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 20:80 a 0:100 como eluyente para obtener el compuesto del título (71 mg, rendimiento del 63 %).

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 3,00$ min
MS (APCI+): $m/z = 505$ [M+H]⁺

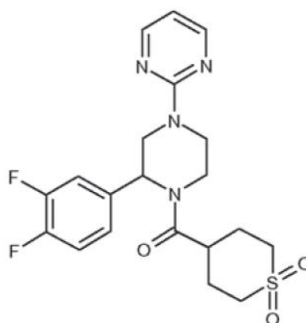
10 Ejemplo 39 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 39 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44i (80 mg, 0,22 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (54 mg, 0,33 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (75 μ l, 0,44 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 minutos. Después del tratamiento con EtOAc/H₂O, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 20:80 a 0:100 como eluyente para obtener el compuesto del título (77 mg, rendimiento del 68 %).

20 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 3,19$ min
MS (APCI+): $m/z = 504$ [M+H]⁺

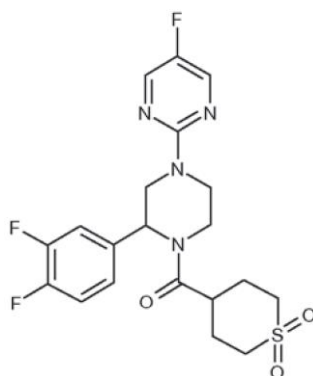
25 Ejemplo 40 (mezcla racémica)



30 El ejemplo 40 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44i (80 mg, 0,23 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-pirimidina (38 mg, 0,33 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (75 μ l, 0,44 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 minutos. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 20:80 a 0:100 como eluyente para obtener el compuesto del título (74 mg, rendimiento del 76 %).

35 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,50$ min
MS (APCI+): $m/z = 437$ [M+H]⁺

Ejemplo 41 (mezcla racémica)



El ejemplo 41 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44i (80 mg, 0,23 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-fluoro-pirimidina (44 mg, 0,33 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (75 μ l, 0,44 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 minutos. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 20:80 a 0:100 como eluyente para obtener el compuesto del título (44 mg, rendimiento del 43 %).

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,78$ min
MS (APCI+): $m/z = 455$ [M+H]⁺

Ejemplo 42 (enantiómero 1) y ejemplo 43 (enantiómero 2)

La mezcla racémica de los compuestos del título se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44h (205 mg, 0,60 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-fluoro-5-(trifluorometil)pirimidina (106 μ l, 0,88 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (210 μ l, 1,21 mmol) y DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 1 hora. Se añade H₂O y el sólido resultante se filtró para obtener el compuesto racémico (277 mg).

UPLC-MS (Método 1): $R_t = 1,16$ min
MS (ES+): $m/z = 486$ [M+H]⁺

Los enantiómeros se obtienen por separación por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

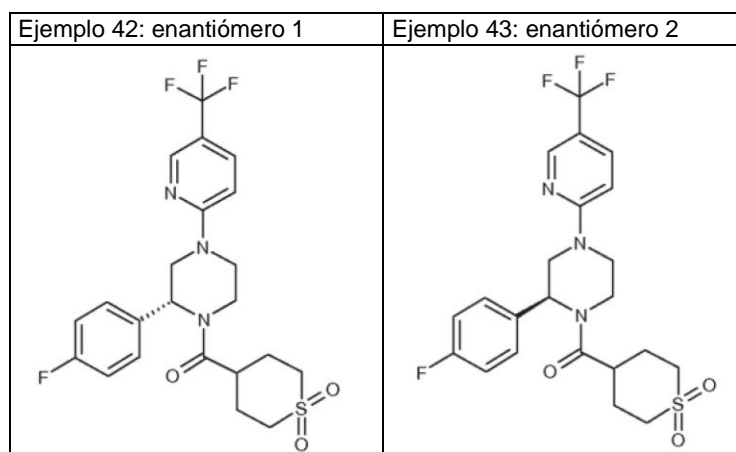
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: Bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 μ m, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 60:40; caudal: 15 ml/min, Temperatura: 25 °C;

Detección UV: 254 nm

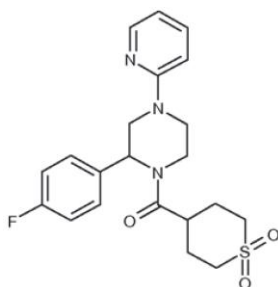
Ejemplo de separación por HPLC quiral:

Enviado a separación: 266 mg de la mezcla racémica preparada como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 94 mg del enantiómero 1 (Exp. 42) y 99 mg del enantiómero 2 (Exp. 43)



Ejemplo	HPLC quiral R _t [min]	HPLC-MS (Método 5): R _t [min]	MS (APCI+): m/z
Exp. 42	11,74 (Método 12)	3,12	486
Exp. 43	13,89 (Método 12)	3,15	486

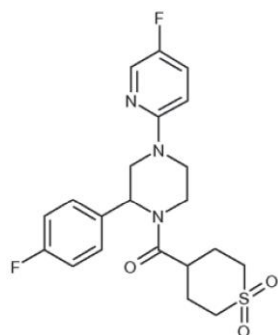
Ejemplo 44 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 44 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44h (60 mg, 0,18 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 2-bromopiridina (20 μ l, 0,21 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, X-Phos (17 mg, 0,04 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (16 mg, 0,02 mmol), *tert*-butóxido sódico (34 mg, 0,35 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida; el residuo se purifica mediante un cartucho SCX y después mediante HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (43 mg, rendimiento del 59 %).

HPLC-MS (Método 5): R_t = 2,57 min
MS (APCI+): m/z = 418 [M+H]⁺

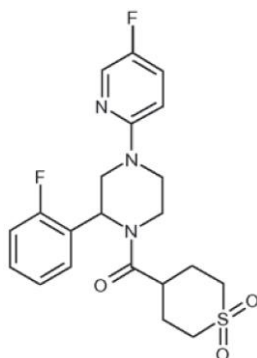
15 Ejemplo 45 (mezcla racémica)



20 El ejemplo 45 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 43a a partir del ejemplo 27a (102 mg, 0,37 mmol) en lugar del ejemplo 40c, HATU (183 mg, 0,48 mmol), N,N-diisopropiletilamina (159 μ l, 0,93 mmol), 1,1-dióxido del ácido tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxílico (86 mg, 0,48 mmol) y 2 ml de DMF. La mezcla de reacción en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (132 mg, rendimiento del 82 %).

25 HPLC-MS (Método 5): R_t = 2,77 min
MS (APCI+): m/z = 436 [M+H]⁺

Ejemplo 46 (mezcla racémica)

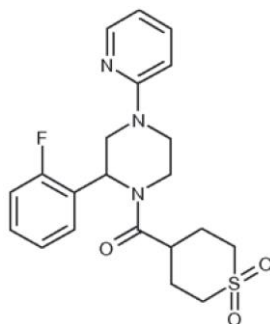


30

5 El ejemplo 46 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44 g (100 mg, 0,29 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 2-cloro-5-fluoropiridina (50 mg, 0,38 mmol), X-Phos (56 mg, 0,12 mmol), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo (61 mg, 0,06 mmol), *tert*-butóxido sódico (56 mg, 0,59 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas para obtener 80 mg (rendimiento del 63 %) del compuesto del título después de la purificación por HPLC-MS preparativa.

10 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,71$ min
MS (APCI+): $m/z = 436$ [M+H]⁺

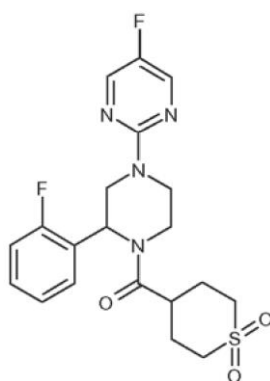
Ejemplo 47 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 47 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44 g (100 mg, 0,29 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 2-bromopiridina, (32 μ l, 0,35 mmol), X-Phos (15 mg, 0,03 mmol), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo (14 mg, 0,01 mmol) de *tert*-butóxido sódico (56 mg, 0,59 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas para obtener 90 mg (rendimiento del 73 %) del compuesto del título después de la purificación por HPLC-MS preparativa.

20 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,50$ min
MS (APCI+): $m/z = 418$ [M+H]⁺

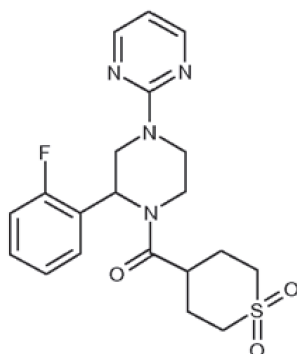
25 Ejemplo 48 (mezcla racémica)



30 El ejemplo 48 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44 g (100 mg, 0,29 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-fluoropirimidina (46 mg, 0,35 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (60 μ l, 0,35 mmol) y 2 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (85 mg, rendimiento del 66 %).

35 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,62$ min
MS (APCI+): $m/z = 437$ [M+H]⁺

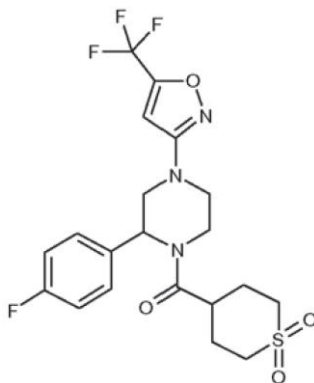
40 Ejemplo 49 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 49 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44 g (100 mg, 0,29 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-pirimidina (40 mg, 0,35 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (60 μ l, 0,35 mmol) y 2 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando DCM/MeOH 100:2 como eluyente para obtener el compuesto del título (85 mg, rendimiento del 69 %).

10 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,25$ min
MS (APCI+): $m/z = 419$ [M+H]⁺

Ejemplo 50 (mezcla racémica)



15 Se añade lentamente N,N-diisopropiletilamina (0,97 ml, 5,68 mmol) en atmósfera de nitrógeno a una suspensión enfriada (-20 °C) de 1,1-dibromoformaldoxima (1,1 g, 5,68 mmol) y el ejemplo 44h (1,9 g, 5,68 mmol) en 20 ml de THF anhidro. La temperatura se incrementa a 0 °C y la reacción se agita 20 minutos. Se añade gota a gota 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno (3,0 ml, 28,5 mmol) seguido de trietilamina (1,2 ml, 8,53 mmol), la reacción se agita 30 minutos a 0 °C y después a temperatura ambiente durante la noche. El producto en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, solución acuosa de HCl y salmuera; la fase orgánica se seca y se concentra a presión reducida; el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/ciclohexano 30:70 a 100:0 para obtener el compuesto del título (1,2 g, rendimiento del 45 %).

25 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,97$ min
MS (APCI+): $m/z = 476$ [M+H]⁺

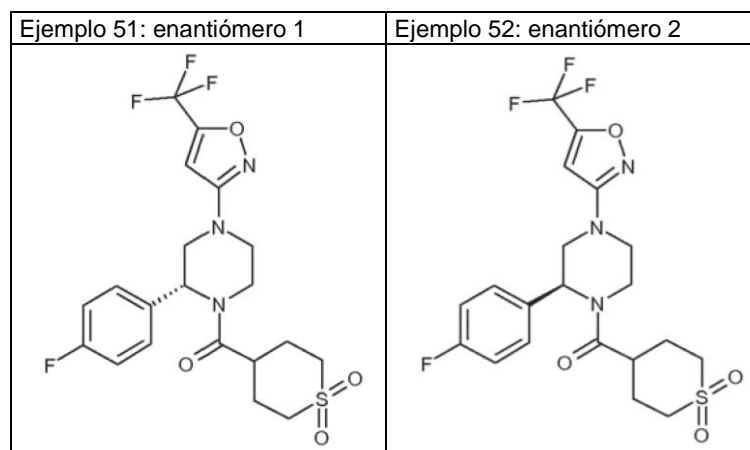
30 Los enantiómeros se obtienen por separación por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

35 Tipo de aparato de HPLC: Bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 μ m, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 60:40; caudal: 15 ml/min, Temperatura: 25 °C;
Detección UV: 230 nm

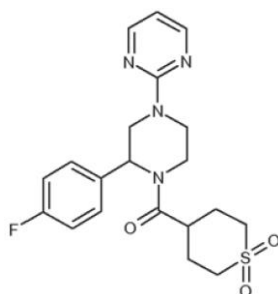
Ejemplo de separación por HPLC quiral:

40 Enviado a separación: 1,2 g del Ejemplo 50 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 418 mg del enantiómero 1 (Exp. 51) y 484 mg del enantiómero 2 (Exp. 52)



Ejemplo	HPLC quiral R _t [min]	HPLC-MS (Método 5): R _t [min]	MS (APCI+): m/z
Exp. 51	8,39 (Método 13)	2,96	476
Exp. 52	10,61 (Método 13)	2,95	476

Ejemplo 53 (mezcla racémica)



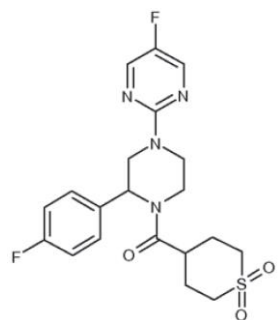
5

El ejemplo 53 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 43a a partir del ejemplo 28a (158 mg, 0,55 mmol) en lugar del ejemplo 40c, HATU (251 mg, 0,66 mmol), N,N-diisopropiletilamina (236 μ l, 1,38 mmol), 1,1-dióxido del ácido tetrahydro-2H-tiopian-4-carboxílico (118 mg, 0,66 mmol) y 2 ml de DMF. El producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (170 mg, rendimiento del 74 %).

10

HPLC-MS (Método 5): R_t = 2,35 min
MS (APCI+): m/z = 419 [M+H]⁺

15 Ejemplo 54 (mezcla racémica)



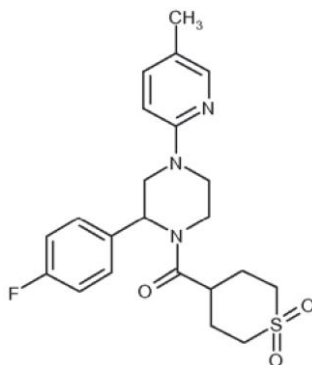
20

El ejemplo 54 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 43a a partir del ejemplo 29a (152 mg, 0,55 mmol) en lugar del ejemplo 40c, HATU (251 mg, 0,66 mmol), N,N-diisopropiletilamina (236 μ l, 1,38 mmol), 1,1-dióxido del ácido tetrahydro-2H-tiopian-4-carboxílico (118 mg, 0,66 mmol) y 2 ml de DMF. El producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (91 mg, rendimiento del 38 %).

25

HPLC-MS (Método 14): R_t = 5,56 min
MS (APCI+): m/z = 437 [M+H]⁺

Ejemplo 55 (mezcla racémica)

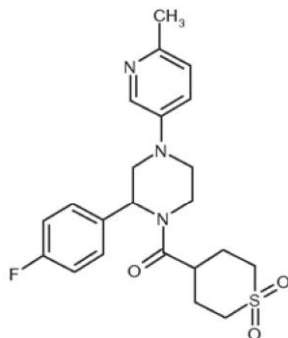


- 5 El ejemplo 55 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44h (80 mg, 0,23 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 2-bromo-5-metilpiridina (48 mg, 0,28 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, X-Phos (44 mg, 0,09 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (42 mg, 0,05 mmol), *tert*-butóxido sódico (44 mg, 0,46 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después del tratamiento, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando DCM/MeOH 97:3 como eluyente para obtener 68 mg (rendimiento del 67 %) del compuesto del título

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,76$ min

MS (APCI+): $m/z = 432$ [M+H]⁺

15 Ejemplo 56 (mezcla racémica)

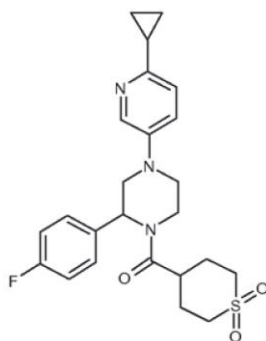


- 20 El ejemplo 56 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44h (80 mg, 0,23 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 2-metil-5-bromopiridina (48 mg, 0,28 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, X-Phos (44 mg, 0,09 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (42 mg, 0,05 mmol), *tert*-butóxido sódico (44 mg, 0,46 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después del tratamiento, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando DCM/MeOH 97:3 como eluyente para obtener el compuesto del título (65 mg, rendimiento del 64 %)

25 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,43$ min

MS (APCI+): $m/z = 432$ [M+H]⁺

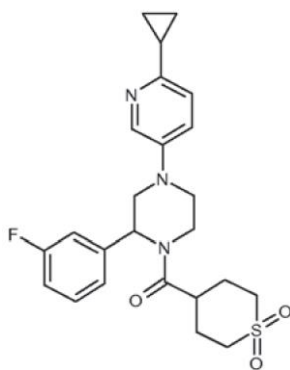
30 Ejemplo 57 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 57 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44h (80 mg, 0,23 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 3-bromo-6-(ciclopropil)piridina (55 mg, 0,28 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, X-Phos (44 mg, 0,09 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (42 mg, 0,05 mmol), *tert*-butóxido sódico (44 mg, 0,46 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después del tratamiento, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando DCM/MeOH 97:3 como eluyente para obtener el compuesto del título (22 mg, rendimiento del 21 %)

10 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,72$ min
MS (APCI+): $m/z = 458$ [M+H]⁺

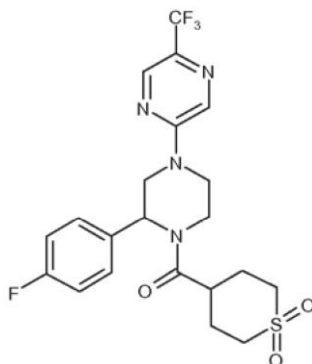
Ejemplo 58 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 58 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44b (100 mg de base libre, 0,29 mmol), 3-bromo-6-(ciclopropil)piridina (75 mg, 0,29 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, 9,9-dimetil-4,5-bis(di-*tert*-butilfosfino)xanteno (15 mg, 0,03 mmol) en lugar de X-phos, aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo (30 mg, 0,03 mmol), *tert*-butóxido sódico (57 mg, 0,59 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después del tratamiento, el residuo se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (41 mg, rendimiento del 31 %)

20 HPLC-MS (Método 16): $R_t = 3,27$ min
MS (APCI+): $m/z = 458$ [M+H]⁺

25 Ejemplo 59 (mezcla racémica)



30 El ejemplo 59 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 42b a partir del ejemplo 30a (800 mg, 2,40 mmol) en lugar del ejemplo 40b, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (691 mg, 3,60 mmol), 1,1-dióxido del ácido tetrahidro-2H-tioplan-4-carboxílico (642 mg, 3,60 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (32 mg, 0,24 mmol) y 2 ml de DCM. El producto en bruto se reparte entre DCM y agua, la capa orgánica se separa y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 50:50 a 0:100 como eluyente para obtener el compuesto del título (820 mg, rendimiento del 63 %).

35 HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,47$ min
MS (ES+): $m/z = 487$ [M+H]⁺

40 Los enantiómeros se obtienen por separación por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

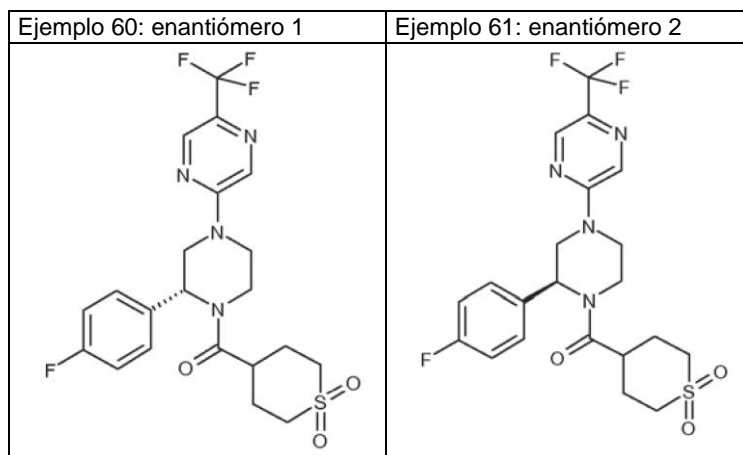
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: Bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 μ m, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 62:38; caudal: 15 ml/min, Temperatura: 25 °C;

5 Detección UV: 254 nm

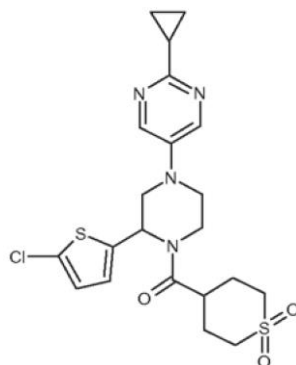
Ejemplo de separación por HPLC quiral:

10 Enviado a separación: 800 mg del Ejemplo 59 preparado como se ha descrito anteriormente;
Obtenido: 330 mg del enantiómero 1 (Exp. 60) y 339 mg del enantiómero 2 (Exp. 61)



Ejemplo	HPLC quiral R _t [min]	HPLC-MS (Método 5): R _t [min]	MS (APCI+): m/z
Exp. 60	14,35 (Método 12)	2,90	487
Exp. 61	15,91 (Método 12)	2,90	487

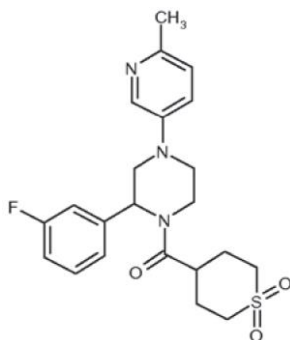
15 Ejemplo 62 (mezcla racémica)



20 El ejemplo 62 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44c (100 mg, 0,28 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 5-bromo-2-ciclopropilpirimidina (66 mg, 0,33 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, X-Phos (53 mg, 0,11 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (51 mg, 0,06 mmol), *tert*-butóxido sódico (53 mg, 0,55 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 1,5 horas. Después de la adición de EtOAc, el sólido formado se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida; el residuo se purifica primero por HPLC-MS preparativa y después mediante un cartucho SCX para obtener el compuesto del título (25 mg, rendimiento del 19 %)

25 HPLC-MS (Método 5): R_t = 2,69 min
MS (APCI+): m/z = 481 [M+H]⁺

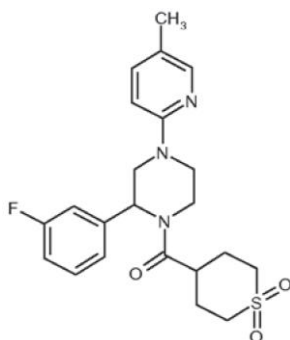
30 Ejemplo 63 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 63 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44b (100 mg de base libre, 0,29 mmol), 2-metil-5-bromopiridina (51 mg, 0,29 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, 9,9-dimetil-4,5-bis(di-*tert*-butilfosfino)xanteno (15 mg, 0,03 mmol) en lugar de X-phos, aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo (30 mg, 0,03 mmol), *tert*-butóxido sódico (57 mg, 0,59 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después del tratamiento, el residuo se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (64 mg, rendimiento del 51 %)

10 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,38$ min
MS (APCI+): $m/z = 432$ [M+H]⁺

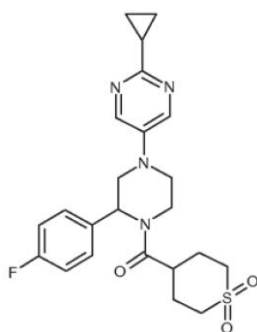
Ejemplo 64 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 64 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44b (100 mg de base libre, 0,29 mmol), 2-bromo-5-metilpiridina (51 mg, 0,29 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, 9,9-dimetil-4,5-bis(di-*tert*-butilfosfino)xanteno (15 mg, 0,03 mmol) en lugar de X-phos, aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo (30 mg, 0,03 mmol), *tert*-butóxido sódico (57 mg, 0,59 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después del tratamiento con EtOAc/agua, el residuo se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (59 mg, rendimiento del 46 %)

25 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,76$ min
MS (APCI+): $m/z = 432$ [M+H]⁺

Ejemplo 65 (mezcla racémica)

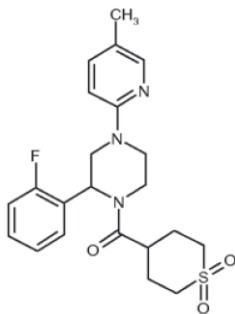


30 El ejemplo 65 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44h (70 mg, 0,20 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 5-bromo-2-ciclopropilpirimidina (48 mg, 0,24 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, X-

Phos (38 mg, 0,08 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (37 mg, 0,04 mmol), *tert*-butóxido sódico (39 mg, 0,40 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después de la adición de EtOAc, el sólido formado se filtra sobre un lecho corto de celite y el filtrado se concentra a presión reducida; el residuo se purifica primero por HPLC-MS preparativa y después por un tratamiento con DCM/ácido cítrico para obtener el compuesto del título (37 mg, rendimiento del 39 %)

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,45$ min
MS (APCI+): $m/z = 459$ [M+H]⁺

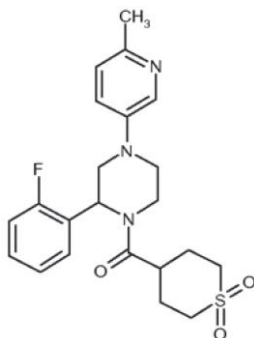
10 Ejemplo 66 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 66 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44 g (76 mg, 0,22 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 2-bromo-5-metilpiridina (46 mg, 0,27 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, X-phos (43 mg, 0,09 mmol), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo (46 mg, 0,04 mmol), *tert*-butóxido sódico (43 mg, 0,45 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después del tratamiento, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando DCM/MeOH 100:2 como eluyente para obtener el compuesto del título (65 mg, rendimiento del 67 %)

20 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,68$ min
MS (APCI+): $m/z = 432$ [M+H]⁺

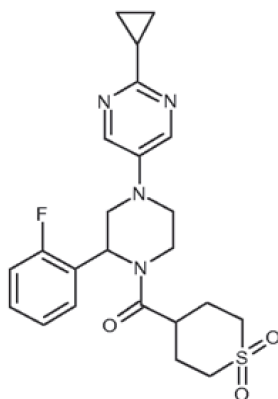
25 Ejemplo 67 (mezcla racémica)



30 El ejemplo 67 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44 g (76 mg, 0,22 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 2-metil-5-bromopiridina (42 mg, 0,24 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, X-phos (43 mg, 0,09 mmol), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo (46 mg, 0,04 mmol), *tert*-butóxido sódico (43 mg, 0,45 mmol) y 2 ml de dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después del tratamiento, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando DCM/MeOH 100:4 como eluyente para obtener el compuesto del título (60 mg, rendimiento del 62 %)

35 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,33$ min
MS (APCI+): $m/z = 432$ [M+H]⁺

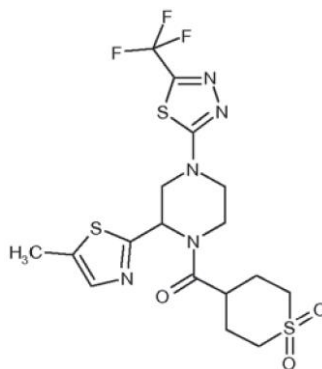
40 Ejemplo 68 (mezcla racémica)



El ejemplo 68 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44 g (100 mg, 0,29 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 5-bromo-2-ciclopropilpirimidina (70 mg, 0,35 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (35 mg, 0,09 mmol) en lugar de X-Phos, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (27 mg, 0,03 mmol), *tert*-butóxido potásico (50 mg, 0,45 mmol) y dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 130 °C durante 1 hora. Después del tratamiento, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando DCM/MeOH 100:4 como eluyente para obtener el compuesto del título (20 mg, rendimiento del 15 %)

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 3,32$ min
MS (APCI+): $m/z = 459$ [M+H]⁺

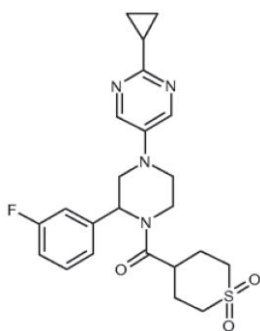
Ejemplo 69 (mezcla racémica)



Se añade N,N-diisopropiletilamina (47 μ l, 0,27 mmol) a una solución agitada del ejemplo 16a (25 mg, 0,14 mmol) y 2-cloro-5-trifluorometil-(1,3,4)-tiadiazol (19,7 μ l, 0,18 mmol) disuelto en 1 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calentó en un horno de microondas a 100 °C durante 30 minutos. El producto en bruto se reparte entre Et₂O y NaHCO₃ acuoso al 5 %, la capa acuosa se extrae con mezcla de Et₂O/EtOAc 1:1 y después las fases orgánicas recogidas se secan y se concentran a presión reducida; el intermedio en bruto obtenido se disuelve en 2 ml de DCM anhidro, se añaden N,N-diisopropiletilamina (35 μ l, 0,20 mmol) y cloruro de 1,1-dioxotiano-4-carbonilo (40 mg, 0,20 mmol preparado previamente a partir del ácido carboxílico y cloruro de oxalilo correspondientes en DCM anhidro) y la reacción se agita durante la noche. Se añade DCM y la mezcla de reacción se lava con HCl acuoso 1 N; la capa orgánica se separa, se seca y se concentra a presión reducida; el residuo se purifica por HPLC-MS preparativa y después por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 40:60 a 0:100 como eluyente para obtener el producto del título (12 mg, rendimiento del 18 %).

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,56$ min
MS (APCI+): $m/z = 496$ [M+H]⁺

Ejemplo 70 (mezcla racémica)

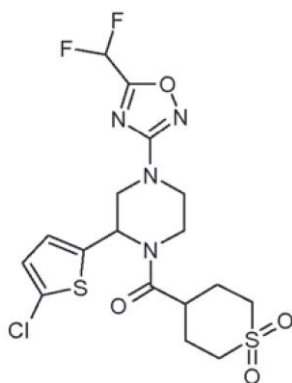


5 El ejemplo 70 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44b (100 mg de base libre, 0,29 mmol), 5-bromo-2-ciclopropilpirimidina (70 mg, 0,35 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, X-Phos (56 mg, 0,12 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (54 mg, 0,06 mmol), *tert*-butóxido sódico (56 mg, 0,59 mmol) y 2 ml de dioxano desgasificado. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción en bruto se filtra y se lava con EtOAc, el filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC-MS preparativa; las fracciones recogidas se concentran a presión reducida y el producto se reparte entre EtOAc y solución acuosa de HCl. La capa orgánica se separa, se lava con solución acuosa al 5 % de NaHCO₃; se seca y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (61 mg).

HPLC-MS (Método 10): R_t = 2,93 min

MS (ES⁺): m/z = 459 [M+H]⁺

15 Ejemplo 71 (mezcla racémica)



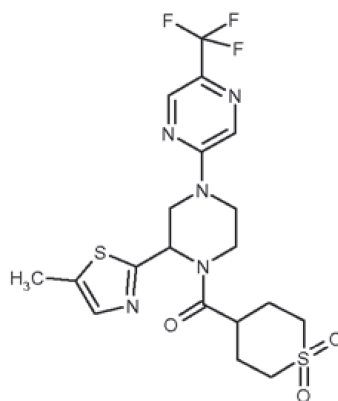
20 Se disuelven el Ejemplo 49a (280 mg) e hidroxilamina (solución acuosa al 50 %, 78 µl, 1,27 mmol) en 2 ml de EtOH y la reacción se calienta en un reactor de microondas durante 30 minutos a 100 °C. El disolvente se elimina a presión reducida para obtener 200 mg del intermedio 3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-carbonil)-N-hidroxi-piperazin-1-carboxamida (HPLC-MS (Método 11): R_t = 1,99 min,

25 MS (ES⁺): m/z = 421 [M+H]⁺) que se disuelve en 2 ml de acetonitrilo; se añaden anhídrido difluoroacético (109 mg, 0,63 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (160 µl, 0,94 mmol) y la reacción se calienta en un reactor de microondas durante 30 minutos a 100 °C. El disolvente se elimina y el producto en bruto se reparte entre EtOAc y agua, la capa orgánica se separa y se concentra a presión reducida; el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando DCM/MeOH 99:1 a 90:10 como eluyente para obtener el compuesto del título (35 mg, rendimiento del 10 % en dos etapas).

30 HPLC-MS (Método 5): R_t = 3,00 min

MS (APCI⁺): m/z = 481 [M+H]⁺

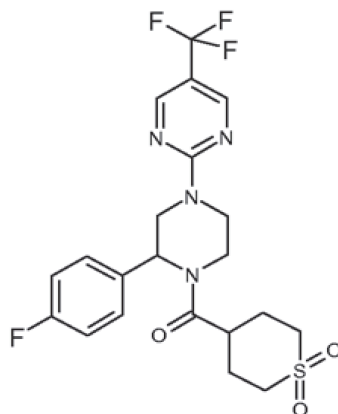
Ejemplo 72 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 72 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 69 a partir del ejemplo 16a (25 mg, 0,14 mmol), N,N-diisopropiletilamina (47 μ l, 0,27 mmol para la primera etapa, 35 μ l, 0,20 para la segunda), 2-bromo-5-trifluorometilpirazina (40 mg, 0,18 mmol) en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil-(1,3,4)-tiadiazol, cloruro de 1,1-dioxotiano-4-carbonilo (40 mg, 0,20 mmol preparado previamente a partir del ácido carboxílico y cloruro de oxalilo correspondientes en DCM anhidro), para obtener, después de la purificación, el compuesto del título (17 mg, rendimiento del 26 %).

10 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,83$ min
MS (APCI+): $m/z = 490$ [M+H]⁺

Ejemplo 73 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 73 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44h (60 mg, 0,18 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (48 mg, 0,26 mmol), N,N-diisopropiletilamina (91 μ l, 0,53 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. El producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (69 mg, rendimiento del 79 %).

25 HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,63$ min
MS (ES+): $m/z = 487$ [M+H]⁺

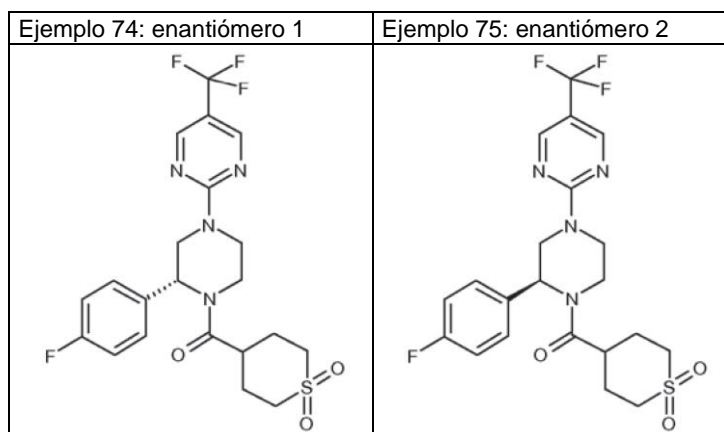
Los enantiómeros se obtienen por separación por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

30 Tipo de aparato de HPLC: Bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 μ m, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; caudal: 15 ml/min, Temperatura: 26 °C; Detección UV: 254 nm

35 Ejemplo de separación por HPLC quiral:

Enviado a separación: 620 mg del Ejemplo 73;
Obtenido: 217 mg del enantiómero 1 (Exp. 74) y 223 mg del enantiómero 2 (Exp. 75)



Ejemplo	HPLC quiral R _t [min]	HPLC-MS (Método 10): R _t [min]	MS (ES+): m/z
Exp. 74	14,85 (Método 15)	3,61	487
Exp. 75	19,42 (Método 15)	3,60	487

Síntesis alternativa del ejemplo 74 (enantiómero único; Configuración R)

- 5 Se añade clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (15 mg, 0,1 mmol) a una solución agitada del ejemplo 63a (20 mg, 0,1 mmol), 1,1-dióxido del ácido tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxílico (15 mg, 0,1 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (10 mg, 0,1 mmol) disuelto en 0,5 ml de DMF y 1,5 ml de THF anhidro en atmósfera de nitrógeno; la reacción se agita entonces 16 horas. El THF se elimina a presión reducida y el residuo se reparte entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida.
- 10 El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando EtOAc/Hexano/MeOH 70:30:1 como eluyente, para obtener el compuesto del título (26 mg, rendimiento del 97 %; exceso enantiomérico 97,4 %).

HPLC-MS (Método 10): R_t = 3,60 min

15 MS (ES+): m/z = 487 [M+H]⁺

HPLC quiral (Método 15): R_t = 14,9 min, 98,7 % a 230 nm (enantiómero R)

20,0 min, 1,3 % a 230 nm (enantiómero S)

Síntesis alternativa del ejemplo 75 (enantiómero único; Configuración S)

- 20 Se añade clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (25 mg, 0,1 mmol) a una solución agitada del ejemplo 69a (30 mg, 0,1 mmol), 1,1-dióxido del ácido tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxílico (20 mg, 0,1 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (12 mg, 0,1 mmol) disuelto en 0,5 ml de DMF y 1,5 ml de THF anhidro en atmósfera de nitrógeno, entonces la reacción se agita 16 horas. El THF se elimina a presión reducida y el residuo se reparte entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separa, se lava con una solución acuosa al 5 % de NaHCO₃, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando DCM/MeOH 100:2 como eluyente, para obtener el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 74 %; exceso enantiomérico 89 %).

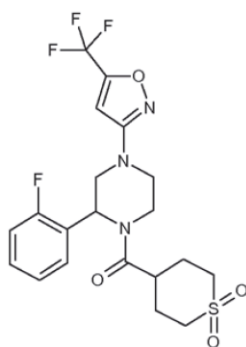
30 UPLC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min

MS (ES+): m/z = 487 [M+H]⁺

HPLC quiral (Método 15): R_t = 15,1 min, 5,5 % (enantiómero R)

R_t = 19,0 min, 94,5 % (enantiómero S)

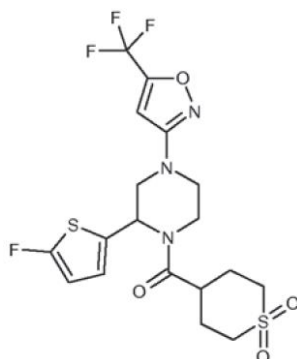
35 Ejemplo 76 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 76 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 50 usando N,N-diisopropiletilamina (100 μ l, 0,58 mmol), 1,1-dibromoformaldoxima (120 mg, 0,59 mmol), ejemplo 44g (200 mg, 0,59 mmol) en lugar del ejemplo 44h, 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno (0,31 ml, 2,94 mmol), trietilamina (100 μ l, 1,22 mmol). Después del tratamiento, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando DCM/MeOH 100:3 como eluyente para obtener el compuesto del título (70 mg, rendimiento del 25 %).

10 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 3,03$ min
MS (APCI+): $m/z = 476$ [M+H]⁺

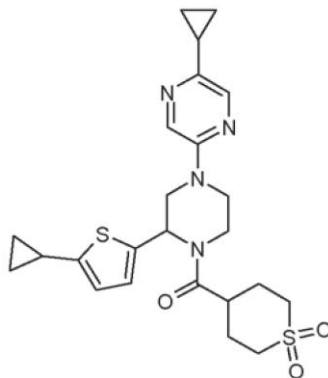
Ejemplo 77 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 77 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 50 usando N,N-diisopropiletilamina (48 μ l, 0,28 mmol), 1,1-dibromoformaldoxima (57 mg, 0,28 mmol), ejemplo 441 (100 mg, 0,28 mmol) en lugar del ejemplo 44h, 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno (247 mg, 1,41 mmol), trietilamina (79 μ l, 0,57 mmol). Después del tratamiento, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/ciclohexano 50:50 a 100:0 como eluyente y después por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (42 mg, rendimiento del 30 %).

20 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 3,17$ min
MS (APCI+): $m/z = 482$ [M+H]⁺

25 Ejemplo 78 (mezcla racémica)



30 Se suspenden el Ejemplo 53a (54 mg, 0,11 mmol), ciclopropiltrifluoroborato potásico (31 mg, 0,21 mmol), butil-1-adamantilfosfina (1,5 mg), acetato de paladio (II) (0,5 mg) y carbonato de cesio (102 mg, 0,31 mmol) en 0,9 ml de

tolueno y 0,1 ml de agua y la mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas durante 2 horas a 100 °C. Se añade por segunda vez ciclopropiltrifluoroborato potásico (31 mg, 0,21 mmol) y la reacción se calienta en un reactor de microondas durante 2 horas a 100 °C.

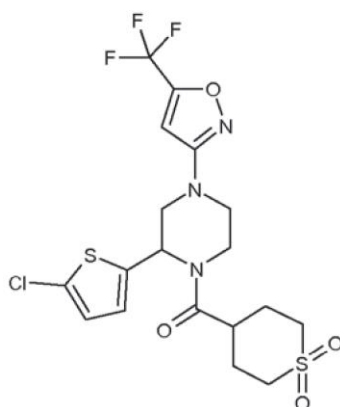
5 La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, la capa orgánica se separa y se concentra a presión reducida, entonces el residuo se suspende en 0,9 ml de tolueno y 0,1 ml de agua, se añaden ciclopropiltrifluoroborato potásico (61 mg, 0,42 mmol), butil-1-adamantilfosfina (2 mg), acetato de paladio (II) (1 mg) y carbonato de cesio (102 mg, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas durante 1 hora a 115 °C.

10 Se añaden EtOAc y agua, la capa acuosa se extrae adicionalmente con DCM, entonces las fases orgánicas se recogen, se secan y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (11 mg, rendimiento del 22 %).

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 3,21$ min

15 MS (APCI+): $m/z = 487$ $[M+H]^+$

Ejemplo 79 (mezcla racémica)

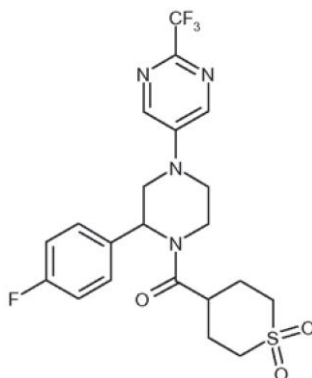


20 El ejemplo 79 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 50 usando N,N-diisopropiletilamina (71 μ l, 0,41 mmol), 1,1-dibromoformaldoxima (84 mg, 0,41 mmol), ejemplo 44c (150 mg, 0,41 mmol) en lugar del ejemplo 44 h, 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno (213 μ l, 2,07 mmol), trietilamina (75 μ l, 0,54 mmol). Después del tratamiento, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando DCM/MeOH 100:0 a 90:10 como eluyente y después por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (33 mg, rendimiento del 16 %).

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 3,40$ min

25 MS (APCI+): $m/z = 498$ $[M+H]^+$

30 Ejemplo 80 (mezcla racémica)

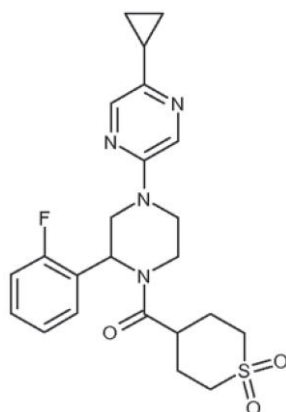


35 El ejemplo 80 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 42b a partir del ejemplo 31a (175 mg, 0,54 mmol) en lugar del ejemplo 40b, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (154 mg, 0,80 mmol), 1,1-dióxido del ácido tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxílico (143 mg, 0,80 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (7 mg, 0,05 mmol), 5 ml de DCM. El producto en bruto se reparte entre DCM y agua, la capa orgánica se lava con NaHCO_3 acuoso, se seca y se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/ciclohexano 60:40 a 100:0 como eluyente, para obtener el compuesto del título (111 mg, rendimiento del 42 %).

40

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,80$ min
MS (APCI+): $m/z = 487$ $[M+H]^+$

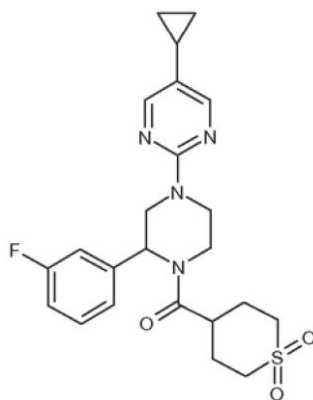
5 Ejemplo 81 (mezcla racémica)



10 Se suspenden el Ejemplo 54a (280 mg, 0,51 mmol), ciclopropiltrifluoroborato potásico (210 mg, 1,42 mmol), butil-1-adamantilfosfina (60 mg, 0,17 mmol), acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol) y K_3PO_4 (420 mg, 1,98 mmol) en 5 ml de tolueno desgasificado y 0,25 ml de agua y la mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas durante 1 hora a 130 °C. El producto en bruto se reparte entre EtOAc y agua, La capa orgánica se separa, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando DCM/MeOH 100:2 como eluyente para obtener 45 mg (rendimiento del 19 %) del compuesto del título.

15 HPLC-MS (Método 16): $R_t = 3,94$ min
MS (ES+): $m/z = 459$ $[M+H]^+$

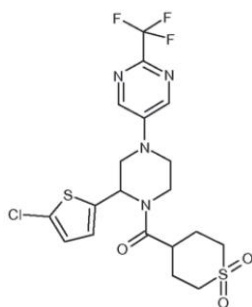
20 Ejemplo 82 (mezcla racémica)



25 El ejemplo 82 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44b (100 mg de base libre, 0,29 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina (68 mg, 0,43 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (98 μ l, 0,58 mmol) y 2 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta 2 horas a 115 °C en un reactor de microondas; el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (41 mg, rendimiento del 31 %)

30 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,93$ min
MS (APCI+): $m/z = 459$ $[M+H]^+$

Ejemplo 83 (mezcla racémica)

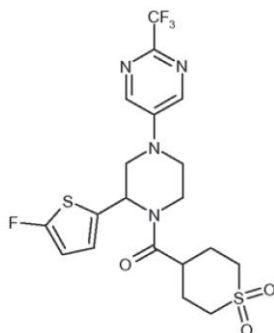


5 El ejemplo 83 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44c (100 mg del clorhidrato correspondiente, 0,24 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (64 mg, 0,28 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, X-Phos (45 mg, 0,09 mmol), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo (49 mg, 0,05 mmol) y *terc*-butóxido sódico (57 mg, 0,59 mmol) en 2 ml de dioxano. La mezcla de reacción se calienta 1,5 horas a 100 °C en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se filtra sobre un lecho corto de celite y después se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc 98:2 a 70:30 como eluyente para obtener 24 mg (rendimiento del 20 %) del producto del título.

HPLC-MS (Método 14): $R_t = 6,12$ min

MS (APCI+): $m/z = 509$ [M+H]⁺

15 Ejemplo 84 (mezcla racémica)

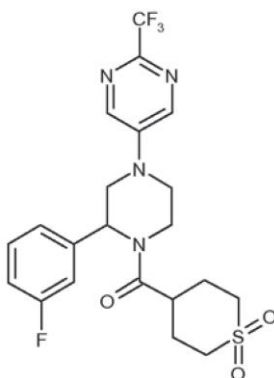


20 El ejemplo 84 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 42b a partir del ejemplo 32a (30 mg, 0,08 mmol) en lugar del ejemplo 40b, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (23 mg, 0,12 mmol), 1,1-dióxido del ácido tetrahidro-2H-tiopian-4-carboxílico (22 mg, 0,12 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (1 mg, 0,01 mmol), 3 ml de DCM. El producto en bruto se reparte entre DCM y agua, la capa orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso, se seca y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/ciclohexano 50:50 a 100:0 como eluyente, para obtener el compuesto del título (11 mg, rendimiento del 26 %).

HPLC-MS (Método 16): $R_t = 4,05$ min

MS (ES+): $m/z = 493$ [M+H]⁺

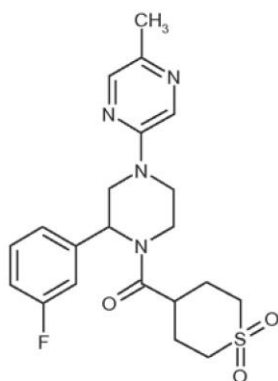
30 Ejemplo 85 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 85 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44b (100 mg de base libre, 0,29 mmol), 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (80 mg, 0,35 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, X-Phos (56 mg, 0,12 mmol), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (61 mg, 0,06 mmol), *tert*-butóxido sódico (56 mg, 0,59 mmol) y dioxano desgasificado; la mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas durante 2 horas a 100 °C. La mezcla de reacción en bruto se filtra y se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (86 mg, rendimiento del 60 %).

10 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,70$ min
MS (APCI+): $m/z = 487$ [M+H]⁺

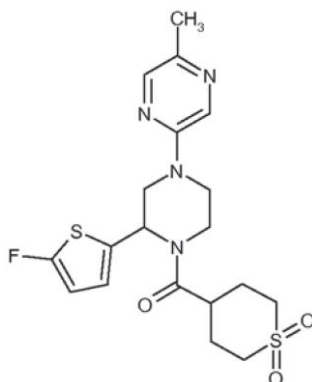
Ejemplo 86 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 86 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44b (100 mg de base libre, 0,29 mmol), 2-bromo-5-metilpirazina (61 mg, 0,35 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, X-Phos (56 mg, 0,12 mmol), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo (61 mg, 0,06 mmol), *tert*-butóxido sódico (56 mg, 0,59 mmol) y dioxano desgasificado; la mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción en bruto se filtra y se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (86 mg, rendimiento del 67 %).

20 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,37$ min
MS (APCI+): $m/z = 433$ [M+H]⁺

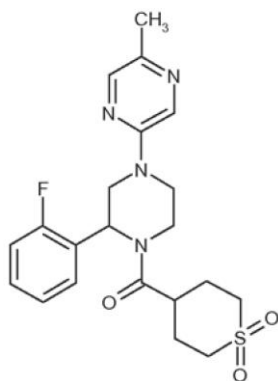
25 Ejemplo 87 (mezcla racémica)



30 El ejemplo 87 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 441 (60 mg, 0,17 mmol), 2-bromo-5-metilpirazina (35 mg, 0,20 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (21 mg, 0,05 mmol) en lugar de X-Phos, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (16 mg, 0,02 mmol), *tert*-butóxido potásico (29 mg, 0,25 mmol) y dioxano; La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 130 °C durante 1 hora. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (37 mg, rendimiento del 49 %).

35 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,48$ min
MS (APCI+): $m/z = 439$ [M+H]⁺

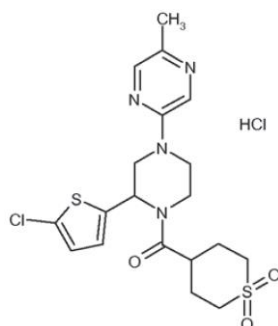
40 Ejemplo 88 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 88 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44 g (100 mg, 0,29 mmol), 2-bromo-5-metilpirazina (60 mg, 0,35 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (40 mg, 0,10 mmol) en lugar de X-Phos, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (27 mg, 0,03 mmol), *tert*-butóxido potásico (50 mg, 0,45 mmol) y dioxano; la mezcla de reacción se calienta a 130 °C en un reactor de microondas durante 1 hora. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (20 mg, rendimiento del 16 %).

10 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,33$ min
MS (APCI+): $m/z = 433$ [M+H]⁺

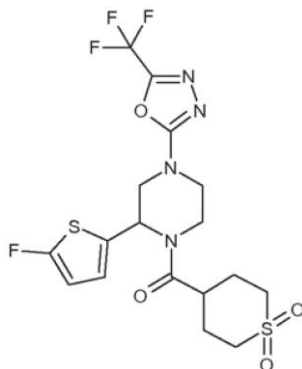
15 Ejemplo 89 (mezcla racémica)



20 El ejemplo 89 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 43a a partir del ejemplo 33a (75 mg, 0,23 mmol) en lugar del ejemplo 40c, HATU (105 mg, 0,27 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (120 μ l, 0,69 mmol), 1,1-dióxido del ácido tetrahidro-2H-tioplan-4-carboxílico (45 mg, 0,25 mmol), 4 ml de acetonitrilo en lugar de DMF. Después del tratamiento, el residuo se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (23 mg, rendimiento del 20 %) como clorhidrato mediante la adición de HCl al 37 % durante la evaporación.

25 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,63$ min
MS (APCI+): $m/z = 455$ [M+H]⁺

Ejemplo 90 (mezcla racémica)

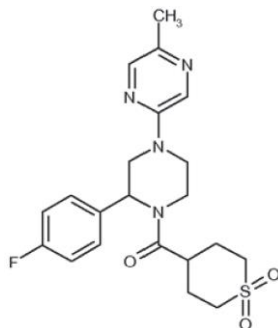


30

El Ejemplo 58a (56 mg, 0,21 mmol) se añade a una solución del ejemplo 441 (50 mg, 0,14 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (36 μ l, 0,21 mmol) disuelto en 1 ml de DMSO. Después de 6 horas de agitación, la mezcla de reacción se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (41 mg, rendimiento del 59 %).

5 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,71$ min
MS (APCI+): $m/z = 483$ [M+H]⁺

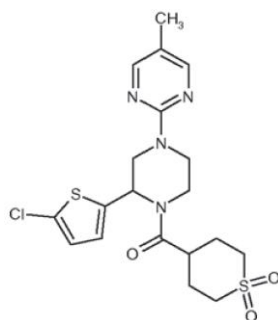
Ejemplo 91 (mezcla racémica)



10 El ejemplo 91 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 16 a partir del ejemplo 44h (60 mg, 0,17 mmol) en lugar del ejemplo 44b, 2-bromo-5-metilpirazina (36 mg, 0,21 mmol) en lugar de 2-cloro-5-fluoropiridina, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (21 mg, 0,05 mmol) en lugar de X-Phos, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (16 mg, 0,02 mmol), *tert*-butóxido potásico (29 mg, 0,25 mmol) y dioxano; la mezcla de reacción se calienta a 130 °C en un reactor de microondas durante 1 hora. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (39 mg, rendimiento del 51 %).

15 HPLC-MS (Método 10): $R_t = 2,84$ min
MS (ES+): $m/z = 433$ [M+H]⁺

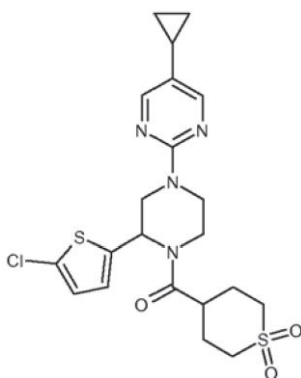
20 Ejemplo 92 (mezcla racémica)



25 El ejemplo 92 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 89 a partir del ejemplo 34a (55 mg, 0,13 mmol) en lugar del ejemplo 33a, HATU (61 mg, 0,16 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (70 μ l, 0,40 mmol), 1,1-dióxido del ácido tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxílico (26 mg, 0,15 mmol), 2 ml de acetonitrilo. Después del tratamiento, el residuo se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (29 mg, rendimiento del 47 %).

30 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,88$ min
MS (APCI+): $m/z = 455$ [M+H]⁺

35 Ejemplo 93 (mezcla racémica)

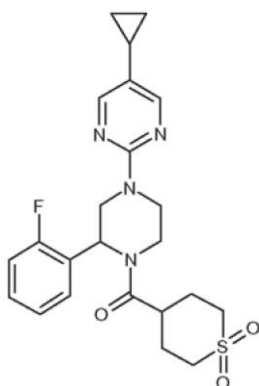


5 El ejemplo 93 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 89 a partir del ejemplo 35a (70 mg, 0,16 mmol) en lugar del ejemplo 33a, HATU (73 mg, 0,19 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (84 μ l, 0,48 mmol), 1,1-dióxido del ácido tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxílico (32 mg, 0,18 mmol), 4 ml de acetonitrilo. Después del tratamiento, el residuo se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (48 mg, rendimiento del 62 %).

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 3,17$ min
MS (APCI+): $m/z = 481$ [M+H]⁺

10

Ejemplo 94 (mezcla racémica)

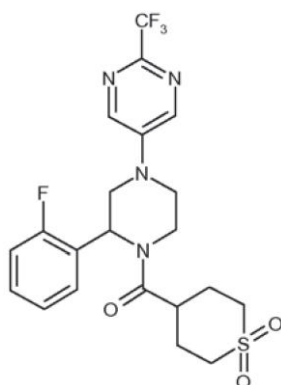


15 El ejemplo 94 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44 g (200 mg, 0,59 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-ciclopropil pirimidina (130 mg, 0,84 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (190 μ l, 1,11 mmol) y 2 ml de DMSO anhidro; la mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas; después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/hexano/MeOH 80:20:1 para obtener el compuesto del título (110 mg, rendimiento del 41 %)

20

HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,28$ min
MS (ES+): $m/z = 459$ [M+H]⁺

25 Ejemplo 95 (mezcla racémica)

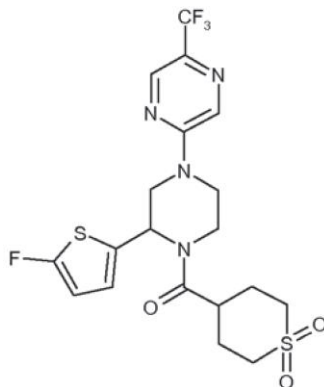


El ejemplo 95 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 42b a partir del ejemplo 36a (130 mg, 0,36 mmol) en lugar del ejemplo 40b, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (140 mg, 0,73 mmol), 1,1-dióxido del ácido tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxílico (85 mg, 0,48 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (6 mg, 0,04 mmol) en una mezcla de DMF/THF 1:1 en lugar de DCM. Después del tratamiento acuoso, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando hexano/EtOAc/MeOH 20:80:1 como eluyente, para obtener el compuesto del título (110 mg, rendimiento del 63 %)

HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,25$ min

MS (ES+): $m/z = 487$ [M+H]⁺

Ejemplo 96 (mezcla racémica)

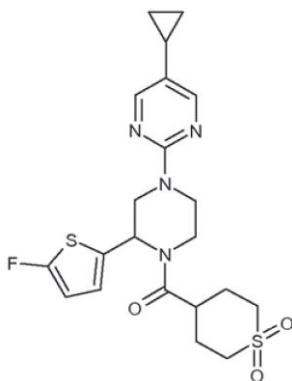


El ejemplo 96 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 441 (50 mg, 0,14 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-bromo-5-(trifluorometil)pirazina (49 mg, 0,22 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (49 μ l, 0,29 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro; la mezcla de reacción se calienta a 130 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas; después del tratamiento con agua/EtOAc, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/ciclohexano 60:40 a 100:0 como eluyente para obtener el compuesto del título (37 mg, rendimiento del 51 %)

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,98$ min

MS (APCI+): $m/z = 493$ [M+H]⁺

Ejemplo 97 (mezcla racémica)

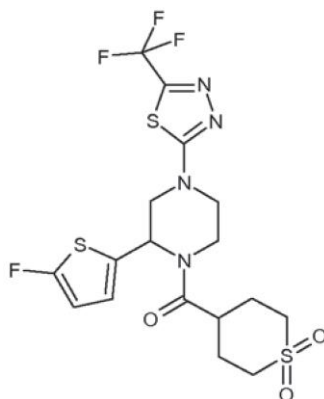


El ejemplo 97 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 441 (50 mg, 0,14 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina (34 mg, 0,22 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (49 μ l, 0,29 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro; la mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 130 °C en un reactor de microondas; el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (13 mg, rendimiento del 19 %)

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,96$ min

MS (APCI+): $m/z = 465$ [M+H]⁺

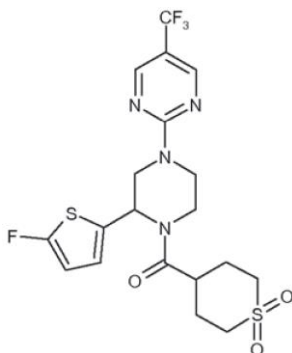
Ejemplo 98 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 98 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 441 (50 mg, 0,14 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-trifluorometil-(1,3,4)-tiadiazol (40 mg, 0,21 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (50 μ l, 0,29 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro; la mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 130 °C en un reactor de microondas; después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/ciclohexano 60:40 a 100:0 como eluyente para obtener el compuesto del título (51 mg, rendimiento del 72 %)

10 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 3,44$ min
MS (APCI+): $m/z = 499$ [M+H]⁺

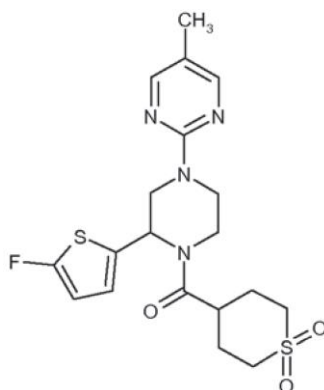
Ejemplo 99 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 99 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 441 (50 mg, 0,14 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (39 mg, 0,21 mmol), N,N-diisopropiletilamina (49 μ l, 0,28 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro; la mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 130 °C en un reactor de microondas; el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (47 mg, rendimiento del 67 %)

20 HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,15$ min
MS (ES+): $m/z = 493$ [M+H]⁺

25 Ejemplo 100 (mezcla racémica)



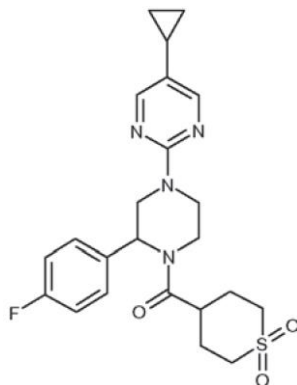
5 El ejemplo 100 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 441 (70 mg, 0,20 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-metilpirimidina (39 mg, 0,30 mmol), N,N-diisopropiletilamina (69 μ l, 0,40 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro; la mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 130 °C en un reactor de microondas; el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (16 mg, rendimiento del 18 %)

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,67$ min

MS (APCI+): $m/z = 439$ [M+H]⁺

10

Ejemplo 101 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 101 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44h (50 mg, 0,15 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina (34 mg, 0,22 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (50 μ l, 0,29 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro; la mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 130 °C en un reactor de microondas; el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (19 mg, rendimiento del 28 %)

20

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,87$ min

MS (APCI+): $m/z = 459$ [M+H]⁺

Ejemplo 102 (enantiómero 1) y ejemplo 103 (enantiómero 2)

25

La mezcla racémica de los compuestos del título se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44c (90 mg del clorhidrato correspondiente, 0,2 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (52 mg, 0,3 mmol), N,N-diisopropiletilamina (133 μ l, 0,8 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro; la mezcla de reacción se calienta durante 1 hora a 150 °C en un reactor de microondas; el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener 73 mg (rendimiento del 75 %) de producto racémico.

30

HPLC-MS (Método 4): $R_t = 7,07$ min

MS (APCI+): $m/z = 509$ [M+H]⁺

35 Los enantiómeros se obtienen por separación por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

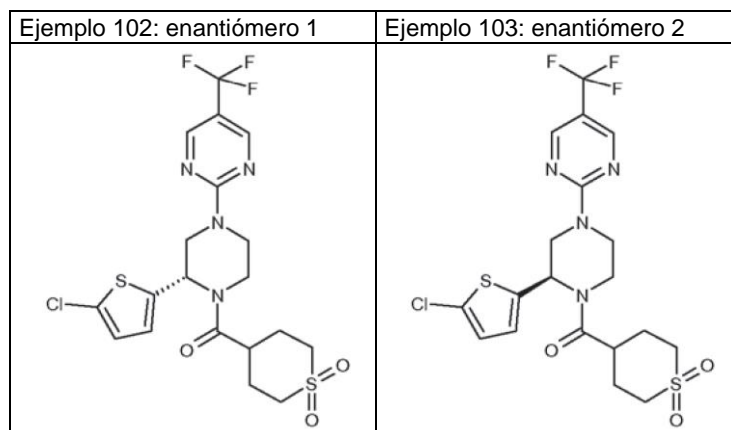
Tipo de aparato de HPLC: Bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 μ m, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; caudal: 15 ml/min, Temperatura: 25 °C; Detección UV: 230 nm

40

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

45 Enviado a separación: 504 mg de mezcla racémica;

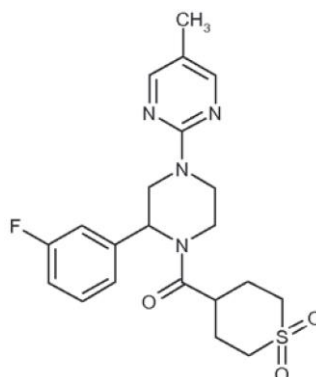
Obtenido: 181 mg del enantiómero 1 (Exp. 102) y 183 mg del enantiómero 2 (Exp. 103)



Ejemplo	HPLC quiral R _t [min]	HPLC-MS (Método 5): R _t [min]	MS (APCI+): m/z
Exp. 102	14,09 (Método 15)	3,32	509
Exp. 103	17,90 (Método 15)	3,34	509

Ejemplo 104 (mezcla racémica)

5



El ejemplo 104 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44b (60 mg del clorhidrato correspondiente, 0,19 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-metilpirimidina (24 mg, 0,19 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (107 μ l, 0,62 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro; la mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 120 °C en un reactor de microondas; el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (23 mg, rendimiento del 34 %)

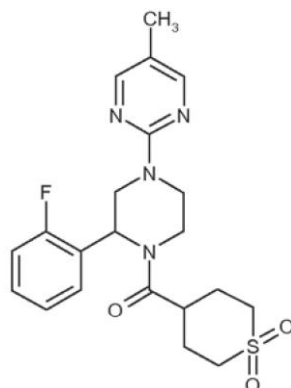
10

HPLC-MS (Método 10): R_t = 3,08 min

MS (ES+): m/z = 433 [M+H]⁺

15

Ejemplo 105 (mezcla racémica)



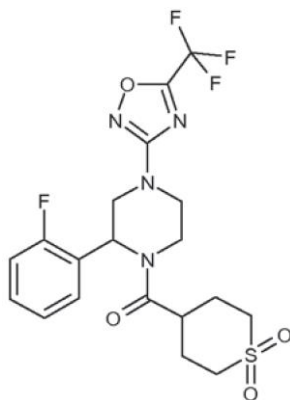
20

El ejemplo 105 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44 g (130 mg, 0,38 mmol) en

5 lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-metilpirimidina (65 mg, 0,51 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (120 μ l, 0,70 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro; la mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 100 °C en un reactor de microondas; después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/hexano/MeOH 80:20:1 como eluyente para obtener el compuesto del título (60 mg, rendimiento del 36 %)

HPLC-MS (Método 10): $R_t = 2,94$ min
MS (ES+): $m/z = 433$ [M+H]⁺

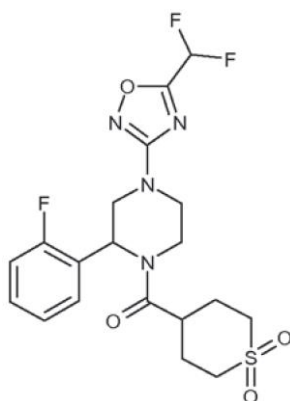
10 Ejemplo 106 (mezcla racémica)



15 Se añade anhídrido trifluoroacético (180 μ l, 1,29 mmol) a una solución agitada del ejemplo 52a (170 mg, 0,43 mmol) y trietilamina (230 μ l, 1,65 mmol) disuelto en acetonitrilo anhidro; la mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas durante 35 minutos a 110 °C. El disolvente se retira a presión reducida, el residuo se reparte entre EtOAc y agua, entonces la capa orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida; el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/hexano/MeOH 60:40:1 como eluyente para obtener el compuesto del título (90 mg, rendimiento del 44 %).

20 HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,50$ min
MS (ES+): $m/z = 477$ [M+H]⁺

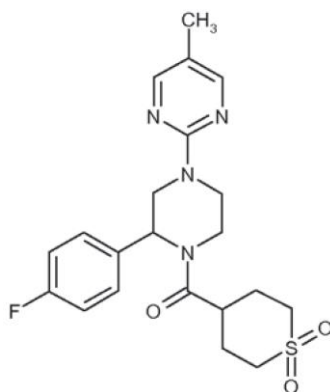
25 Ejemplo 107 (mezcla racémica)



30 El ejemplo 107 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 106 a partir de anhídrido difluoroacético (100 μ l, 0,80 mmol) en lugar de anhídrido trifluoroacético, ejemplo 52a (100 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (140 μ l, 1,01 mmol) para obtener el producto del título (60 mg, rendimiento del 52 %).

HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,18$ min
MS (ES+): $m/z = 459$ [M+H]⁺

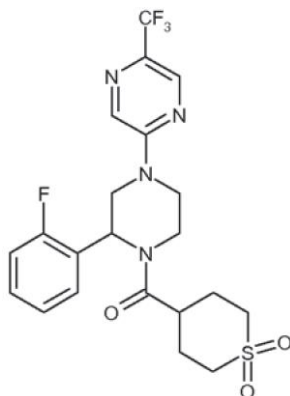
35 Ejemplo 108 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 108 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44h (50 mg, 0,15 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-metilpirimidina (28 mg, 0,22 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (50 μ l, 0,29 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro; la mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 120 °C en un reactor de microondas; el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (19 mg, rendimiento del 29 %).

10 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,59$ min
MS (APCI+): $m/z = 433$ [M+H]⁺

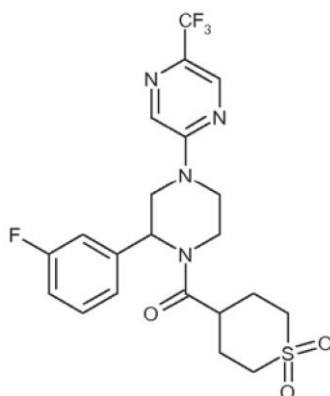
Ejemplo 109 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 109 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44 g (80 mg, 0,24 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-bromo-5-(trifluorometil)pirazina (70 mg, 0,31 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (80 μ l, 0,48 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro; la mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 100 °C en un reactor de microondas. Después del tratamiento, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/hexano/MeOH 80:20:1 como eluyente para obtener el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 70 %).

25 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,95$ min
MS (APCI+): $m/z = 487$ [M+H]⁺

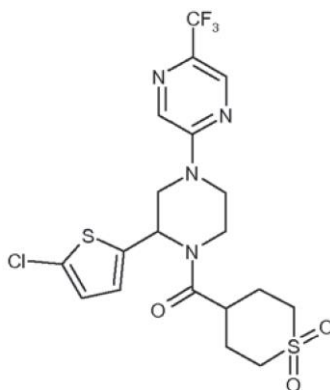
Ejemplo 110 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 110 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44b (60 mg del clorhidrato correspondiente, 0,15 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-bromo-5-(trifluorometil)pirazina (42 mg, 0,19 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (107 μ l, 0,62 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro; la mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 120 °C en un reactor de microondas. El producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (24 mg, rendimiento del 32 %)

10 HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,48$ min
MS (ES+): $m/z = 487$ [M+H]⁺

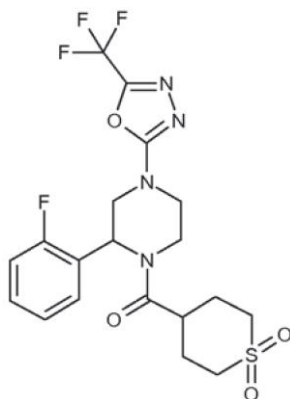
Ejemplo 111 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 111 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 89 a partir del ejemplo 37a (70 mg del trifluoroacetato correspondiente, 0,15 mmol) en lugar del ejemplo 33a, HATU (69 mg, 0,18 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (79 μ l, 0,45 mmol), 1,1-dióxido del ácido tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxílico (30 mg, 0,17 mmol), 4 ml de acetonitrilo. Después del tratamiento, el residuo se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (34 mg, rendimiento del 44 %).

20 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 3,37$ min
MS (APCI+): $m/z = 509$ [M+H]⁺

25 Ejemplo 112 (mezcla racémica)



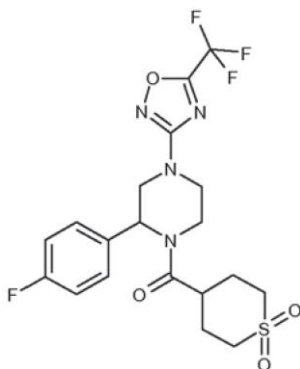
Una solución de 5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (300 mg, 1,96 mmol) disuelta en 1,5 ml de diiodometano se calienta a 100 °C; entonces se añade lentamente gota a gota isoamilnitrito (1,04 ml, 7,81 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agita durante 1 hora. La reacción en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/Et₂O 9:1 como eluyente, entonces se añade el intermedio 2-yodo-5-trifluorometil-[1,3,4] oxadiazol resultante en una solución del ejemplo 44g (280 mg, 0,82 mmol) y N,N-diisopropiletamina (430 µl, 2,51 mmol) disuelto en 3 ml de DMSO. Después de 2 horas de agitación, se añaden agua y EtOAc, la fase orgánica se separa y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/hexano/MeOH 80:20:1 como eluyente para obtener el compuesto del título (200 mg, rendimiento del 51 %).

HPLC-MS (Método 10): R_t = 3,10 min

MS (ES⁺): m/z = 477 [M+H]⁺

15

Ejemplo 113 (mezcla racémica)



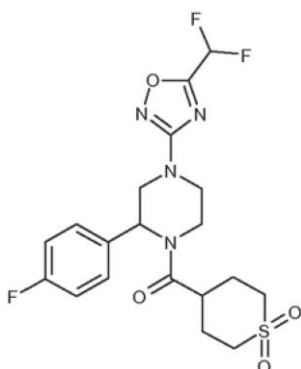
El ejemplo 113 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 106 a partir del ejemplo 57a (75 mg,) en lugar del ejemplo 52a, anhídrido trifluoroacético (52 µl, 0,38 mmol), trietilamina (97 µl, 0,56 mmol) en 3 ml de acetonitrilo anhidro; La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 20 minutos. El producto en bruto se reparte entre agua y DCM, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando EtOAc/ciclohexano 30:70 a EtOAc 100 % como eluyente, para obtener el compuesto del título (23 mg, 25 % de rendimiento).

25

HPLC-MS (Método 10): R_t = 3,56 min

MS (ES⁺): m/z = 477 [M+H]⁺

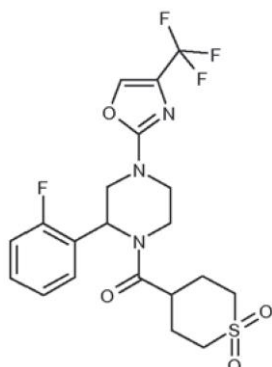
30 Ejemplo 114 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 114 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 113 a partir del ejemplo 57a (75 mg), anhídrido difluoroacético (47 μ l, 0,38 mmol), trietilamina (97 μ l, 0,56 mmol) en 3 ml de acetonitrilo anhidro; La mezcla de reacción se calienta a 100 $^{\circ}$ C durante 20 minutos. El producto en bruto se reparte entre agua y DCM, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando EtOAc/ciclohexano 50:50 a EtOAc 100 % como eluyente, para obtener el compuesto del título (36 mg, 42 % de rendimiento).

10 HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,27$ min
MS (ES+): $m/z = 459$ [M+H]⁺

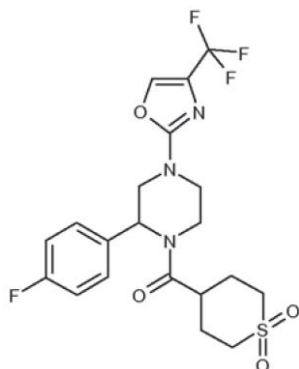
Ejemplo 115 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 115 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44 g (80 mg, 0,24 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-bromo-4-trifluorometil-oxazol (76 mg, 0,35 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (80 μ l, 0,47 mmol) disuelta en DMSO. El producto en bruto se purifica usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando EtOAc/Hexano/MeOH 70:30:1 como eluyente, para obtener el compuesto del título (50 mg, 45 % de rendimiento).

20 HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,31$ min
MS (ES+): $m/z = 476$ [M+H]⁺

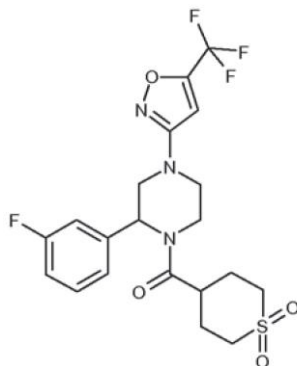
25 Ejemplo 116 (mezcla racémica)



Se disuelven el Ejemplo 55a (80 mg, 0,20 mmol) y 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (115 μ l, 1,02 mmol) en 1 ml de alcohol *tert*-butílico y se calientan durante 8 horas a 90 °C. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (62 mg, rendimiento del 63 %).

- 5 HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,38$ min
MS (ES+): $m/z = 476$ [M+H]⁺

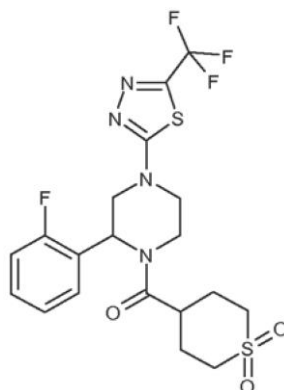
Ejemplo 117 (mezcla racémica)



- 10 Se añade 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (68 μ l, 0,39 mmol) seguido de 1,1-dibromoformaldoxima (78 mg, 0,39 mmol), en atmósfera de nitrógeno, en una solución enfriada (-20 °C) del ejemplo 44b (128 mg de base libre, 0,37 mmol) disuelto en 2 ml de THF anhidro. Después de 2 horas de agitación (mientras la temperatura aumenta a 0 °C) se
15 añade 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno (199 μ l, 1,93 mmol) seguido de trietilamina (67 μ l, 0,46 mmol, disuelto en 1 ml de THF anhidro); después de 3 horas, la temperatura se incrementa a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita adicionalmente durante la noche; el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (13 mg, rendimiento del 8 %).

- 20 HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,98$ min
MS (APCI+): $m/z = 476$ [M+H]⁺

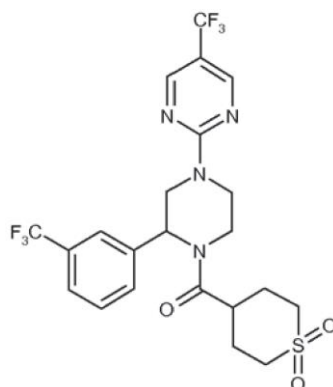
Ejemplo 118 (mezcla racémica)



- 25 El ejemplo 118 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44 g (80 mg, 0,24 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-trifluorometil-(1,3,4)-tiadiazol (70 mg, 0,37 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (80 μ l, 0,48 mmol) y DMSO seco; la mezcla de reacción se calienta
30 durante 30 minutos a 150 °C en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de EtOAc/agua, la capa orgánica se separa, se lava con agua y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/Hexano/MeOH 70:30:1 como eluyente para obtener el compuesto del título (85 mg, rendimiento del 73 %).

- 35 HPLC-MS (Método 10): $R_t = 3,26$ min
MS (ES+): $m/z = 493$ [M+H]⁺

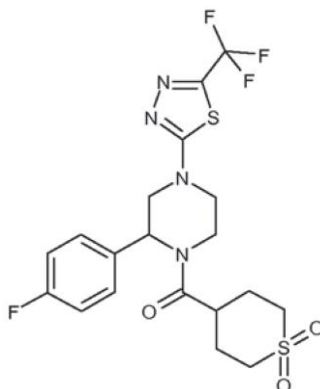
Ejemplo 119 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 119 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44d (78 mg, 0,20 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (48 mg, 0,26 mmol), N,N-diisopropiletilamina (68 μ l, 0,40 mmol) y DMSO seco; la mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 150 °C en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de Et₂O/agua, la capa orgánica se separa, se lava con HCl acuoso 1 N, después se seca y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (98 mg, rendimiento del 92 %).

10 HPLC-MS (Método 10): R_t = 3,78 min
MS (ES+): m/z = 537 [M+H]⁺

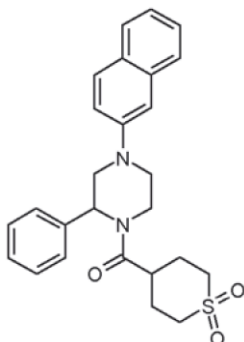
Ejemplo 120 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 120 se sintetiza como se ha descrito para el experimento 118 a partir del ejemplo 44h (80 mg, 0,24 mmol) en lugar del ejemplo 44g, 2-cloro-5-trifluorometil-(1,3,4)-tiadiazol (42 μ l, 0,38 mmol), N,N-diisopropiletilamina (80 μ l, 0,48 mmol) y DMSO seco; la mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 150 °C en un reactor de microondas;. La mezcla de reacción se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (87 mg, rendimiento del 74 %).

20 HPLC-MS (Método 10): R_t = 3,35 min
MS (ES+): m/z = 493 [M+H]⁺

25 Ejemplo 125 (mezcla racémica)



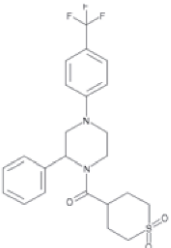
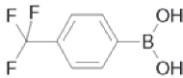
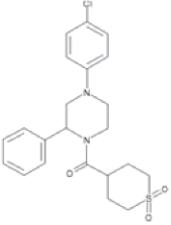
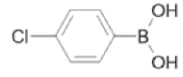
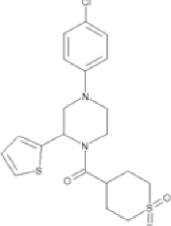
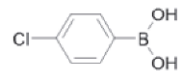
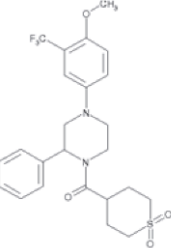
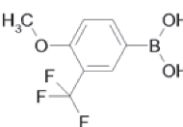
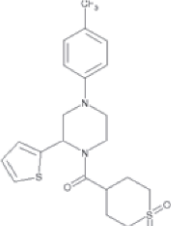
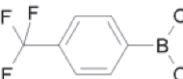
5 Se añade ácido 2-naftalenoborónico (52 mg, 0,30 mmol), seguido de acetato de cobre (II) (50 mg, 0,28 mmol), a una solución del ejemplo 45a (22 mg de la sal trifluoroacetato correspondiente, 0,05 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (50 μ l, 0,29 mmol) disuelta en 2 ml de diclorometano; la mezcla de reacción se agita 72 horas a temperatura ambiente. Se añade agua, la fase orgánica se separa y se concentra a presión reducida, después el residuo se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (8,7 mg, rendimiento del 39 %).

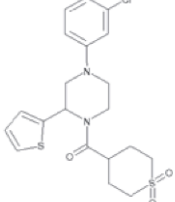
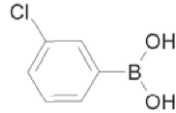
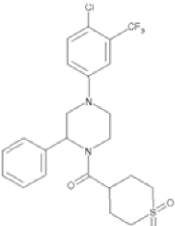
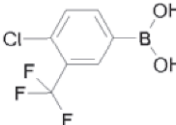
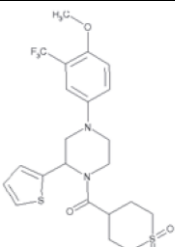
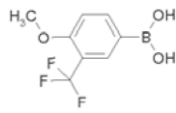
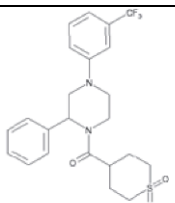
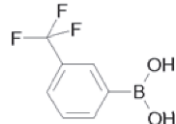
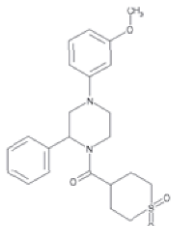
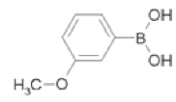
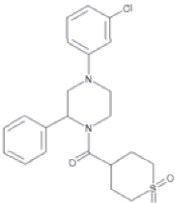
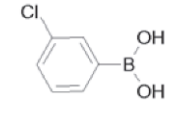
HPLC-MS (Método 21): $R_t = 0,96$ min

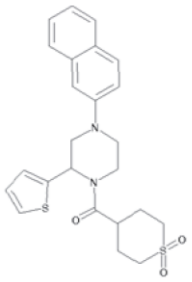
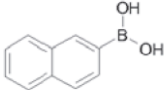
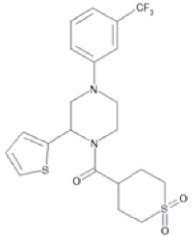
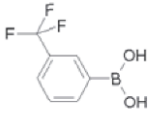
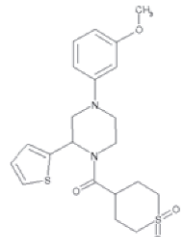
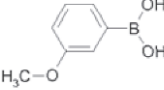
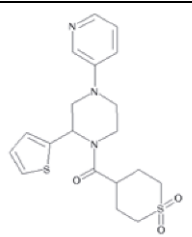
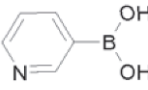
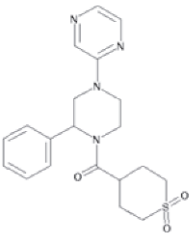
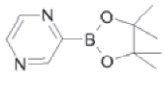
MS: $m/z = 449$ $[M+H]^+$

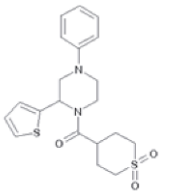
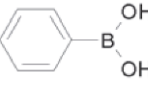
10

Los siguientes ejemplos se sintetizan en analogía a la preparación del ejemplo 125:

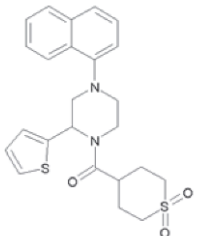
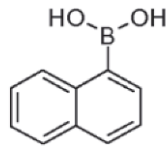
Ejemplo	Producto	Reactivo	Ácido borónico o éster	Cantidad de producto, rendimiento	R_t [min], método	MS m/z
121 (mezcla racémica)		Ejemplo 45a (sal trifluoroacetato)		2,6 mg, 11 %	$R_t = 0,95$ min, Método 21	467 $[M+H]^+$
122 (mezcla racémica)		Ejemplo 45a (sal trifluoroacetato)		8,3 mg, 38 %	$R_t = 0,93$ min, Método 21	433 $[M+H]^+$
123 (mezcla racémica)		Ejemplo 46a (sal trifluoroacetato)		5,7 mg, 26 %	$R_t = 0,93$ min, Método 21	439 $[M+H]^+$
124 (mezcla racémica)		Ejemplo 45a (sal trifluoroacetato)		2,1 mg, 8,5 %	$R_t = 0,93$ min, Método 21	497 $[M+H]^+$
126 (mezcla racémica)		Ejemplo 46a (sal trifluoroacetato)		1,7 mg, 7 %	$R_t = 0,95$ min, Método 21	473 $[M+H]^+$

Ejemplo	Producto	Reactivo	Ácido borónico o éster	Cantidad de producto, rendimiento	R _t [min], método	MS m/z)
128 (mezcla racémica)		Ejemplo 46a (sal trifluoroacetato)		6,3 mg, 29 %	R _t = 0,92 min, Método 21	439 [M+H] ⁺
130 (mezcla racémica)		Ejemplo 45a (sal trifluoroacetato)		1,0 mg, 4 %	R _t = 1,01 min, Método 21	501 [M+H] ⁺
131 (mezcla racémica)		Ejemplo 46a (sal trifluoroacetato)		2,5 mg, 10 %	R _t = 0,93 min, Método 21	503 [M+H] ⁺
132 (mezcla racémica)		Ejemplo 45a (sal trifluoroacetato)		3,7 mg, 16 %	R _t = 0,95 min, Método 21	467 [M+H] ⁺
134 (mezcla racémica)		Ejemplo 45a (sal trifluoroacetato)		8,2 mg, 38 %	R _t = 0,84 min, Método 21	429 [M+H] ⁺
136 (mezcla racémica)		Ejemplo 45a (sal trifluoroacetato)		7,4 mg, 34 %	R _t = 0,93 min, Método 21	433 [M+H] ⁺

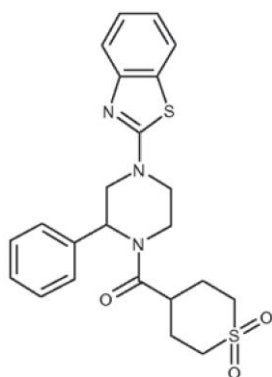
Ejemplo	Producto	Reactivo	Ácido borónico o éster	Cantidad de producto, rendimiento	R _t [min], método	MS m/z)
137 (mezcla racémica)		Ejemplo 46a (sal trifluoroacetato)		7,7 mg, 34 %	R _t =0,95 min, Método 21	455 [M+H] ⁺
138 (mezcla racémica)		Ejemplo 46a (sal trifluoroacetato)		3,7 mg, 16 %	R _t = 0,95 min, Método 21	473 [M+H] ⁺
139 (mezcla racémica)		Ejemplo 46a (sal trifluoroacetato)		9,0 mg, 41 %	R _t = 0,83 min, Método 21	435 [M+H] ⁺
142 (mezcla racémica)		Ejemplo 46a (sal trifluoroacetato)		3,7 mg, 18 %	R _t = 0,78 min, Método 22	406 [M+H] ⁺
143 (mezcla racémica)		Ejemplo 45a (sal trifluoroacetato)		1,6 mg, 8 %	R _t =0,59 min, Método 21	401 [M+H] ⁺

Ejemplo	Producto	Reactivo	Ácido borónico o éster	Cantidad de producto, rendimiento	R _t [min], método	MS m/z)
129 (mezcla racémica)		Ejemplo 46a (33 mg, 0,1 mmol, no se usa N,N-diisopropiletilamina)		11,0 mg, 27 %	R _t = 1,81 min, Método 18	405 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Producto	Reactivo	Ácido borónico o éster	Cantidad de producto, rendimiento	R _t [min], método	MS m/z)
144 (mezcla racémica)		Ejemplo 46a (33 mg, 0,1 mmol, no se usa N,N-diisopropiletilamina)		5,1 mg, 11 %	R _t = 1,98 min, Método 18	455 [M+H] ⁺

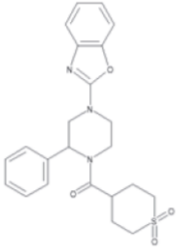
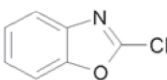
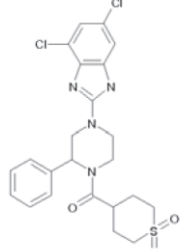
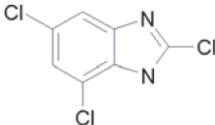
Ejemplo 127 (mezcla racémica)



5 Se disuelven 2-clorobenzotiazol (8,5 mg, 0,05 mmol), ejemplo 45a (22 mg de la sal trifluoroacetato correspondiente, 0,05 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (50 µl, 0,29 mmol) en 2 ml de N-metil-2-pirrolidinona y se calienta durante la noche a 180 °C. La mezcla de reacción se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (8 mg, rendimiento del 35 %).

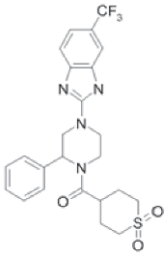
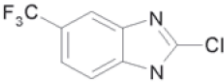
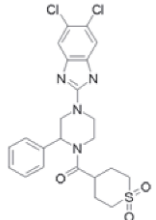
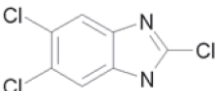
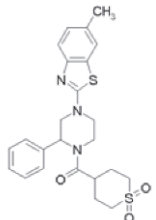
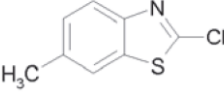
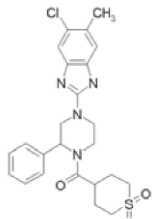
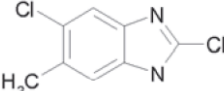
10 HPLC-MS (Método 20): R_t = 0,84 min MS: m/z = 456 [M+H]⁺

Los siguientes ejemplos se sintetizan en analogía a la preparación del ejemplo 127:

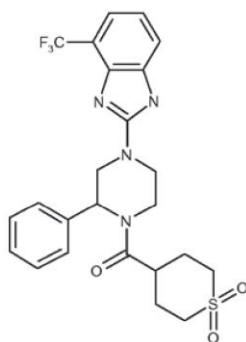
Ejemplo	Producto	Reactivos	Cantidad de producto, rendimiento	R _t [min], método	MS (m/z)
135 (mezcla racémica)		45a (22 mg, 0,05 mmol de sal TFA), 	14,0 mg, 64 %	R _t = 0,80 min, Método 20	440 [M+H] ⁺
145 (mezcla racémica)		45a (22 mg, 0,05 mmol de sal TFA), 	3,3 mg, 13 %	R _t = 0,81 min, Método 20	507 [M+H] ⁺

15

(continuación)

Ejemplo	Producto	Reactivos	Cantidad de producto, rendimiento	R _t [min], método	MS (m/z)
147 (mezcla racémica)		45a (22 mg, 0,05 mmol de sal TFA), 	8,2 mg, 32 %	R _t = 0,80 min, Método 20	507 [M+H] ⁺
140 (mezcla racémica)		45a (22 mg, 0,05 mmol de sal TFA), 	8,1 mg, 32 %	R _t = 0,81 min, Método 20	507 [M+H] ⁺
133 (mezcla racémica)		45a (22 mg, 0,05 mmol de sal TFA), 	10,0 mg, 43 %	R _t = 0,89 min, Método 20	470 [M+H] ⁺
146 (mezcla racémica)		45a (22 mg, 0,05 mmol de sal TFA), 	1,9 mg, 8 %	R _t = 0,80 min, Método 20	487 [M+H] ⁺

Ejemplo 141 (mezcla racémica)



5 Se disuelven 2-cloro-7-(trifluorometil)-1H-benzimidazol (220 mg, 1,0 mmol), éster *terc*-butilico del ácido 2-fenilpiperazin-1-carboxílico (400 mg, 1,5 mmol), N,N-diisopropiletilamina (500 µl, 2,9 mmol) en 3 ml de acetonitrilo y se calientan en un reactor de microondas 1,5 horas a 160 °C y después 30 minutos a 170 °C. La mezcla de reacción se agita en un matraz abierto a 90 °C para evaporar el disolvente y después el residuo se disuelve en 4 ml de DCM;

10 se añade ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26,0 mmol) y la mezcla de reacción se agita hasta que se produce la desprotección completa; después se concentra a 50 °C. El residuo se disuelve en MeOH, basificado mediante la adición de trietilamina y purificado por HPLC-MS preparativa para obtener 255 mg (rendimiento del 74 %) del intermedio 2-(3-fenil-piperazin-1-il)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol.

5 Se añaden N,N-diisopropiletilamina (50 µl, 0,29 mmol) y HATU (40 mg, 0,11 mmol) en una solución de 1,1-dióxido del ácido tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxílico (18 mg, 0,10 mmol) disuelto en 2 ml de DMF. Después de 10 minutos agitando, Se añade 2-(3-fenil-piperazin-1-il)-4-trifluorometil-1H-benzimidazol (35 mg, 0,10 mmol, preparado como se ha descrito anteriormente) y la mezcla de reacción se agita durante la noche, se diluye con metanol, agua y ácido trifluoroacético y finalmente purificado por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (41 mg, rendimiento del 81 % en la última etapa).

HPLC-MS (Método 19): $R_t = 1,19$ min

MS: $m/z = 507$ $[M+H]^+$

10

Ejemplo 148 (enantiómero 1) y ejemplo 149 (enantiómero 2)

15 La mezcla racémica de los compuestos del título se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44c (300 mg, 0,71 mmol del clorhidrato correspondiente) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-(trifluorometil)-(1,3,4)-tiadiazol (200 mg, 1,06 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina y N,N-diisopropiletilamina (489 µl, 2,82 mmol) en 4 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 minutos. El producto en bruto se reparte entre DCM y agua; la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida para obtener 240 mg de la mezcla racémica.

20 UPLC-MS (Método 1): $R_t = 1,39$ min

MS (ES+): $m/z = 515$ $[M+H]^+$

Los enantiómeros se obtienen por separación por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

25 Método de separación:

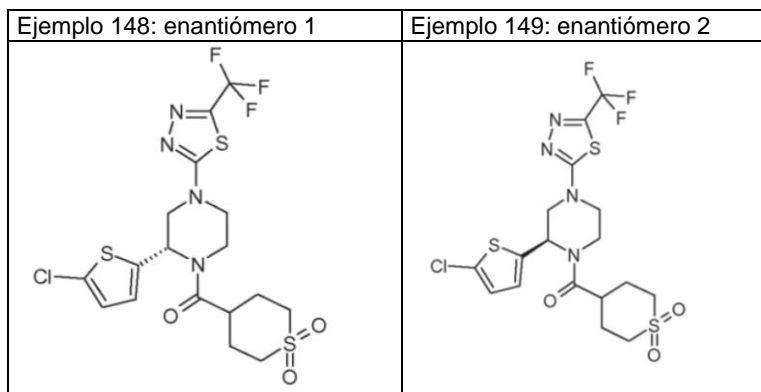
Tipo de aparato de HPLC: Bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; caudal: 15 ml/min, Temperatura: 25 °C; Detección UV: 254 nm

30

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

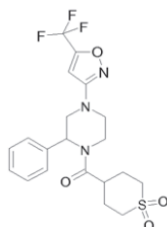
Enviado a separación: 240 mg de la mezcla racémica preparada como se ha descrito anteriormente; Obtenido: 80 mg del enantiómero 1 (Exp. 148) y 90 mg del enantiómero 2 (Exp. 149)

35



Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 5): R_t [min]	MS (APCI+): m/z
Exp. 148	20,36 (Método 15)	3,03	515
Exp. 149	24,80 (Método 15)	3,00	515

Ejemplo 150 (mezcla racémica)

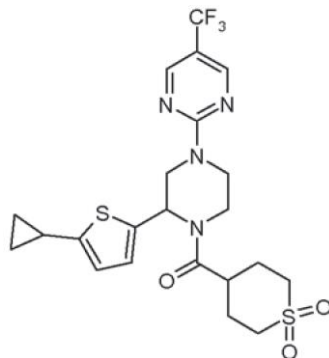


40

El ejemplo 150 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 117 a partir del ejemplo 45a (150 mg, 0,47 mmol) en lugar del ejemplo 44b, usando 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (82 μ l, 0,47 mmol), 1,1-dibromoformaldoxima (94 mg, 0,47 mmol), 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno (240 μ l, 2,33 mmol) y trietilamina (97 μ l, 0,70 mmol). El producto en bruto se reparte entre agua y EtOAc; la capa orgánica se separa, se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (33 mg, rendimiento del 15 %).

HPLC-MS (Método 5): $R_t = 2,91$ min
MS (APCI+): $m/z = 458$ [M+H]⁺

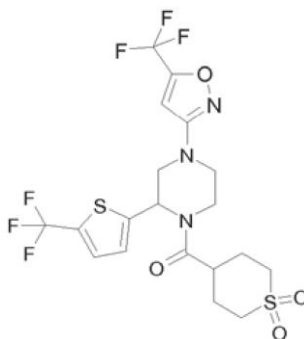
10 Ejemplo 151 (mezcla racémica)



15 Una solución del ejemplo 44c (100 mg del clorhidrato correspondiente, 0,25 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (55 mg, 0,30 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (129 μ l, 0,75 mmol) disuelta en 1 ml de DMSO anhidro se calienta en un reactor de microondas durante 30 minutos a 150 °C. El producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa y el intermedio impuro obtenido se suspende en 0,9 ml de tolueno anhidro; se añaden ciclopropiltrifluoroborato potásico (37 mg, 0,25 mmol), butildi-1-adamantilfosfina (3 mg, 0,01 mmol), acetato de paladio (1 mg, 0,01 mmol), carbonato de cesio (245 mg, 0,75 mmol) y 0,1 ml de agua y la mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas durante 2 horas a 100 °C. El disolvente se retira a presión reducida, el residuo se suspende en DMF, se filtra y se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (18,7 mg, rendimiento del 14 %).

25 HPLC-MS (Método 16): $R_t = 4,63$ min
MS (ES+): $m/z = 515$ [M+H]⁺

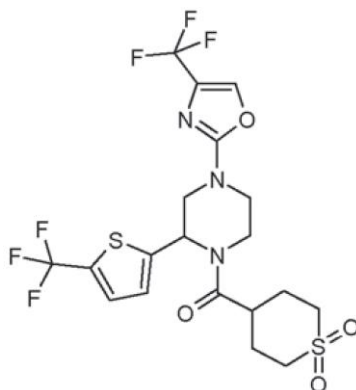
Ejemplo 152 (mezcla racémica)



30 El ejemplo 152 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 117 a partir del ejemplo 44m (90 mg, 0,23 mmol) en lugar del ejemplo 44b, usando 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (40 μ l, 0,23 mmol), 1,1-dibromoformaldoxima (46 mg, 0,23 mmol), 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno (117 μ l, 1,14 mmol) y trietilamina (39 μ l, 0,27 mmol). El producto en bruto se reparte entre agua y EtOAc, la capa orgánica se separa y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando ciclohexano/EtOAc 1:1 a 100 % de EtOAc como eluyente, para obtener el compuesto del título impuro que se purifica adicionalmente por HPLC-MS preparativa para obtener 5 mg (rendimiento del 4 %) de producto puro.

40 HPLC-MS (Método 14): $R_t = 6,82$ min
MS (APCI+): $m/z = 532$ [M+H]⁺

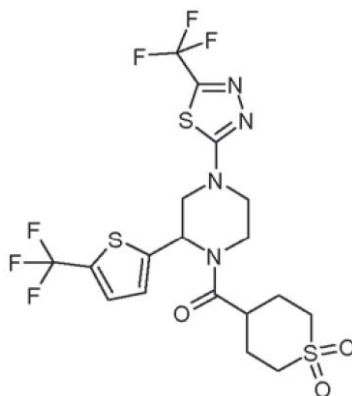
Ejemplo 153 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 153 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 116 a partir del ejemplo 48b (80 mg, 0,72 mmol) en lugar del ejemplo 55a, 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (58 μ l, 0,55 mmol), 3 ml de alcohol *tert*-butílico, calentando durante 16 horas a 80 °C. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía de gel de sílice, usando ciclohexano/EtOAc 1:1 a 100 % de EtOAc como eluyente, para obtener el compuesto del título (36 mg, rendimiento del 35 %).

10 HPLC-MS (Método 14): R_t = 6,58 min
MS (APCI+): m/z = 532 [M+H]⁺

Ejemplo 154 (mezcla racémica)



15 El ejemplo 154 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44m (como sal clorhidrato, 100 mg, 0,19 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-(trifluorometil)-(1,3,4)-tiadiazol (54 mg, 0,29 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina, N,N-diisopropiletilamina (133 μ l, 0,77 mmol) y 1 ml de DMSO anhidro; la mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 150 °C en un reactor de microondas; el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener el compuesto del título (98 mg, rendimiento del 93 %)

20 HPLC-MS (Método 10): R_t = 3,72 min
MS (ES+): m/z = 549 [M+H]⁺

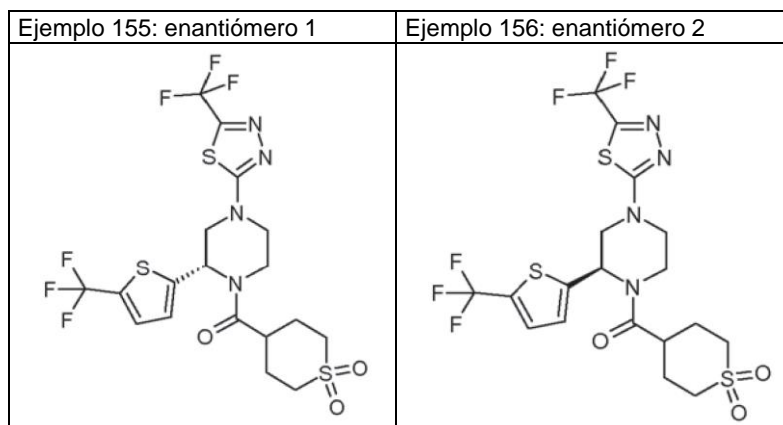
25 Los enantiómeros se obtienen por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

30 Tipo de aparato de HPLC: Bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 μ m, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; caudal: 15 ml/min, Temperatura: 25 °C; Detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

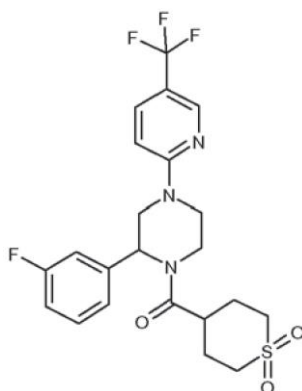
35 Enviado a separación: 75 mg del Ejemplo 154 preparado como se ha descrito anteriormente; Obtenido: 30 mg del enantiómero 1 (Exp. 155) y 30 mg del enantiómero 2 (Exp. 156)



Ejemplo	HPLC quiral R _t [min]	HPLC-MS (Método 10): R [min]	MS (ES ⁺): m/z
Exp. 155	15,05 (Método 15)	3,72	549
Exp. 156	17,59 (Método 15)	3,72	549

Ejemplo 157 (mezcla racémica)

5



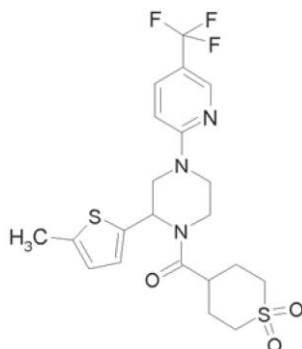
El ejemplo 157 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44b (40 mg, 0,11 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (20 μ l, 0,16 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina y N,N-diisopropiletilamina (73 μ l, 0,42 mmol) en 1 ml de DMSO anhidro. El producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener 27 mg (rendimiento del 52 %) del compuesto del título.

10

HPLC-MS (Método 5): R_t = 3,11 min
MS (APCI⁺): m/z = 486 [M+H]⁺

15

Ejemplo 158 (mezcla racémica)



20

El ejemplo 158 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44n (30 mg, 0,08 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (20 μ l, 0,12 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina y N,N-diisopropiletilamina (55 μ l, 0,32 mmol) en 1 ml de DMSO anhidro. La mezcla de

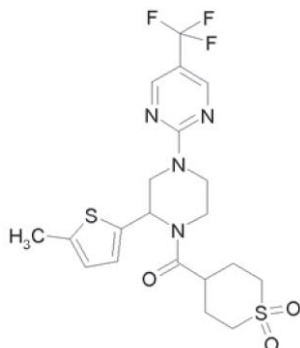
ES 2 745 555 T3

reacción se calienta en un reactor de microondas durante 1,5 horas a 150 °C y el producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener 26 mg (rendimiento del 60 %) del compuesto del título.

HPLC-MS (Método 4): $R_t = 6,97$ min

5 MS (APCI+): $m/z = 488$ [M+H]⁺

Ejemplo 159 (mezcla racémica)



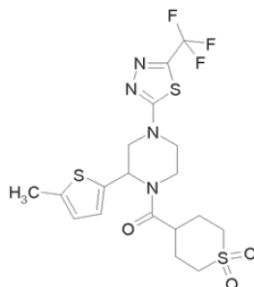
10 El ejemplo 159 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44n (30 mg, 0,08 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (22 mg, 0,12 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (55 μ l, 0,32 mmol) en 1 ml de DMSO anhidro. El producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener 23 mg (rendimiento del 55 %) del compuesto del título.

15 HPLC-MS (Método 4): $R_t = 6,94$ min

MS (APCI+): $m/z = 489$ [M+H]⁺

Ejemplo 160 (mezcla racémica)

20

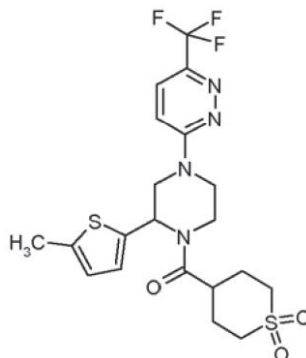


25 El ejemplo 160 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44n (40 mg, 0,11 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 2-cloro-5-trifluorometil-(1,3,4)-tiadiazol (30 mg, 0,16 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina y N,N-diisopropiletilamina (73 μ l, 0,42 mmol) en 1 ml de DMSO anhidro. El producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener 28 mg (rendimiento del 50 %) del compuesto del título.

HPLC-MS (Método 4): $R_t = 6,43$ min

30 MS (APCI+): $m/z = 495$ [M+H]⁺

Ejemplo 161 (mezcla racémica)



5 El ejemplo 161 se sintetiza como se ha descrito para el ejemplo 1 a partir del ejemplo 44n (35 mg, 0,09 mmol) en lugar del ejemplo 44k, 3-cloro-6-trifluorometil-piridazina (25 mg, 0,14 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)-pirimidina y N,N-diisopropiletilamina (64 μ l, 0,37 mmol) en 1 ml de DMSO anhidro. El producto en bruto se purifica por HPLC-MS preparativa para obtener 30 mg (rendimiento del 62 %) de la sal clorhidrato correspondiente añadiendo una solución de HCl en dioxano durante la etapa de evaporación.

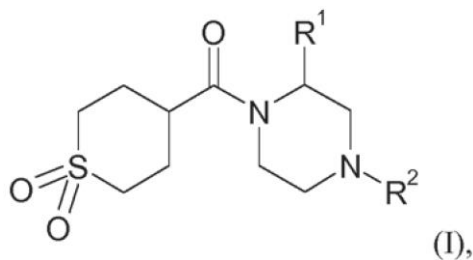
HPLC-MS (Método 4): $R_t = 6,20$ min

MS (APCI+): $m/z = 489$ [M+H]⁺

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo



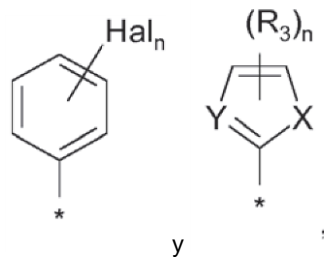
5

en donde

- 10 R¹ representa fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S, en donde el fenilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R³;
- 15 R² representa arilo, un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, teniendo el heteroarilo mono o bicíclico 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S, en donde el arilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;
- 20 R³ es un halógeno, un alquilo C₁₋₄ o un cicloalquilo C₃₋₆, en donde el alquilo C₁₋₄ o el cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;
- R⁴ es un halógeno, -CN, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₃-cicloalquilo C₃₋₆ o -O-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₄, el cicloalquilo C₃₋₆, el -alquilo C₁₋₃-cicloalquilo C₃₋₆ o el -O-alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

20

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en

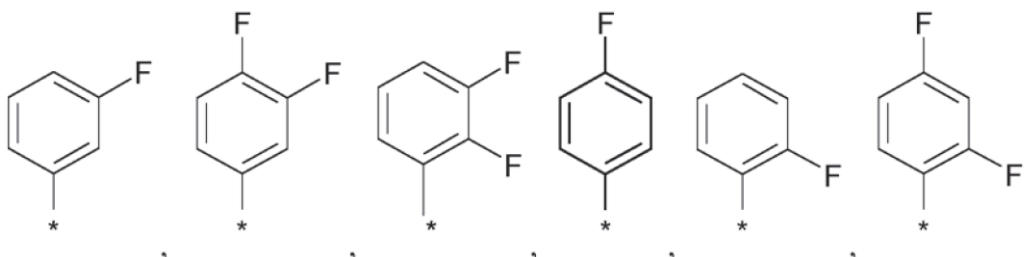


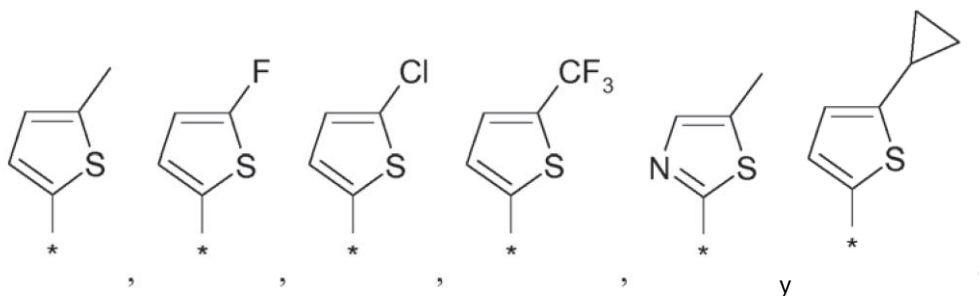
25

en donde

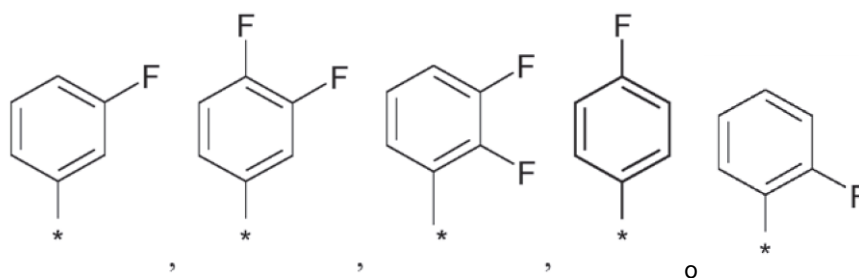
- 30 Hal es un halógeno,
n es 0, 1 o 2,
- R³ es un halógeno, un alquilo C₁₋₄ o un cicloalquilo C₃₋₆, en donde el alquilo C₁₋₄ o el cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos,
- X es S u O,
Y es N o CH.

35 3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en

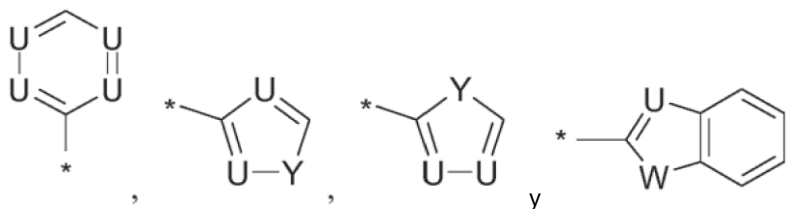




4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde R¹ representa



5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en naftilo,

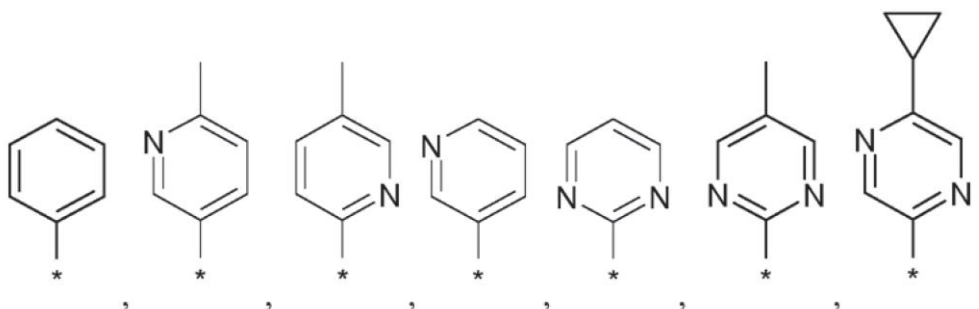


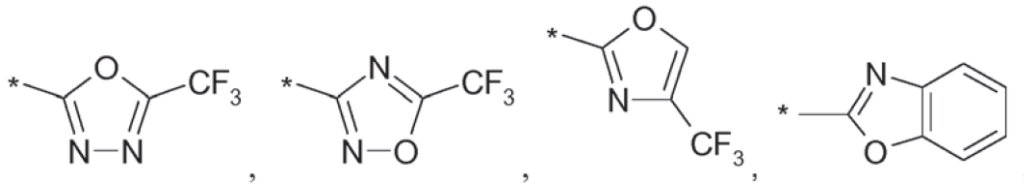
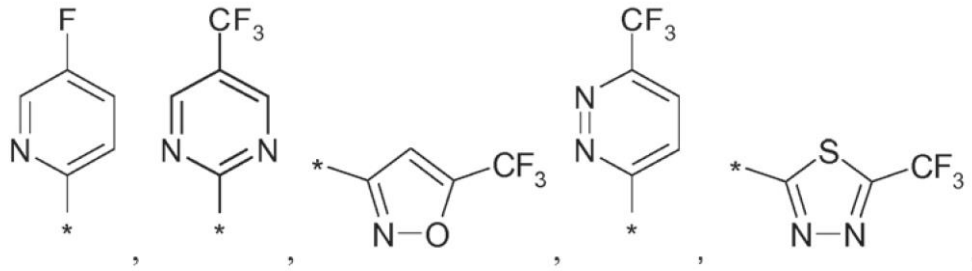
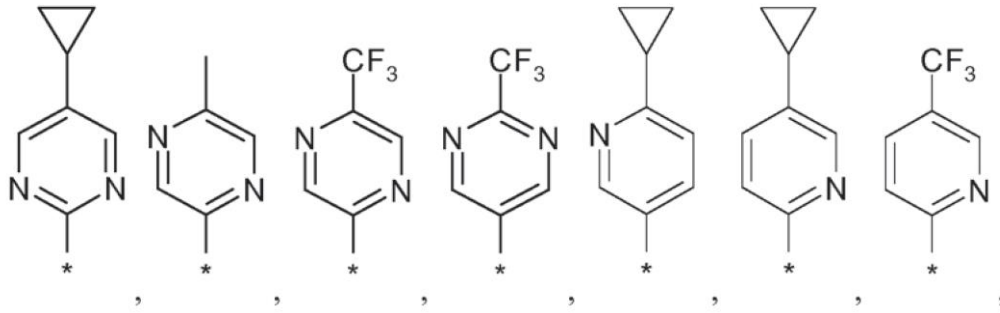
en donde

U es independientemente entre sí N o CH con la condición de que los sistemas de anillo tengan un máximo de tres átomos de N,
 Y es O o S,
 W es O, S o NH y en donde

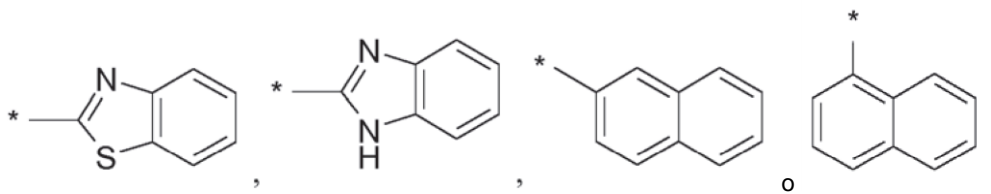
los sistemas de anillo mencionados anteriormente están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁴ que se seleccionan del grupo que consiste en un halógeno, -CN, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₃ -cicloalquilo C₃₋₆ o -O-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₄, el cicloalquilo C₃₋₆, el -alquilo C₁₋₃- cicloalquilo-C₃₋₆ o el -O-alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno(s).

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo, en donde R² representa



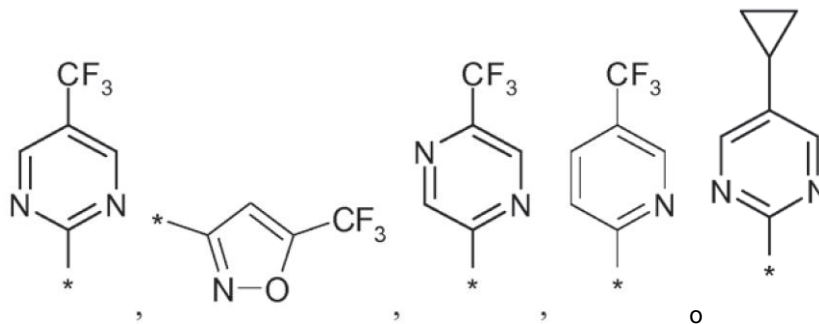


5

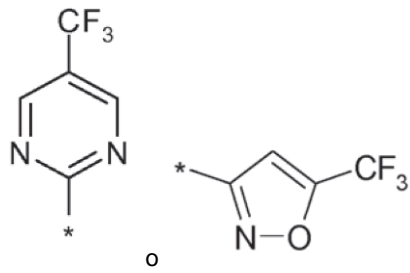


7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo, en donde R² representa

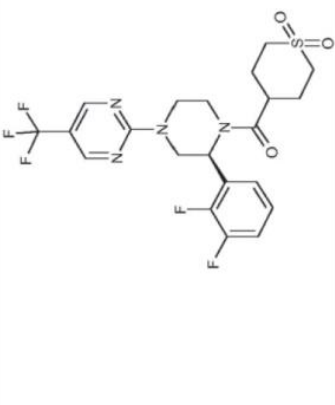
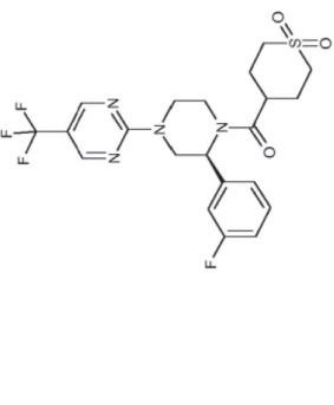
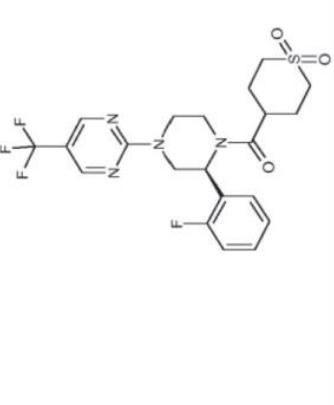
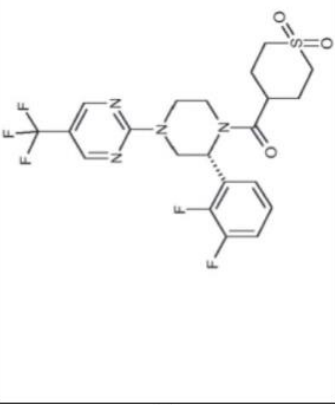
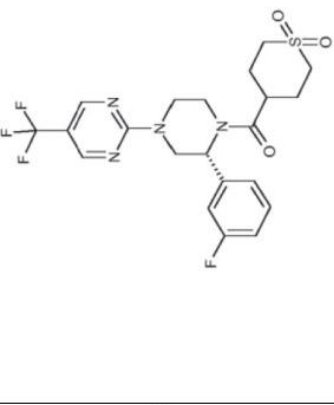
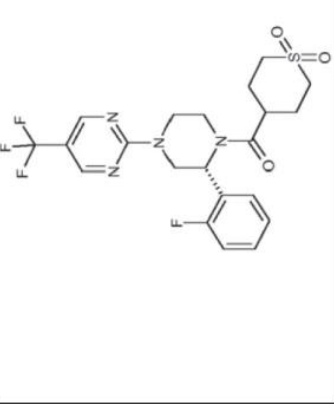
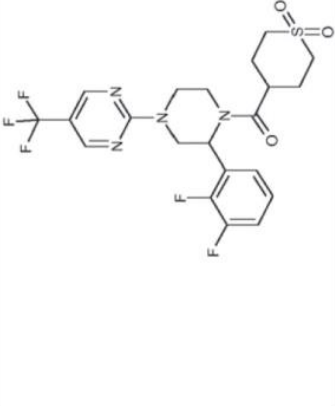
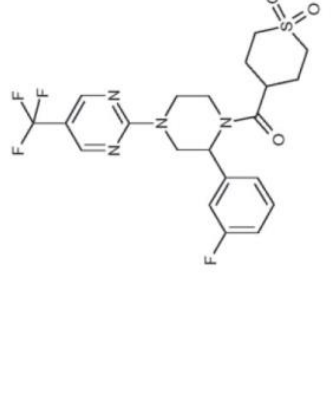
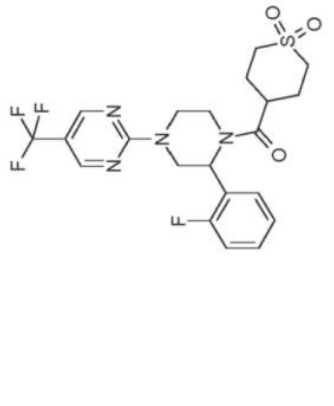
10

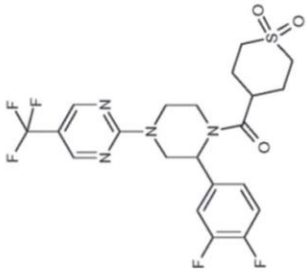
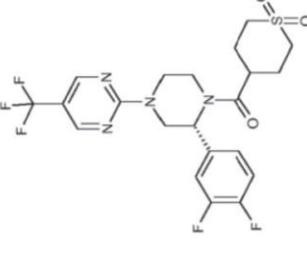
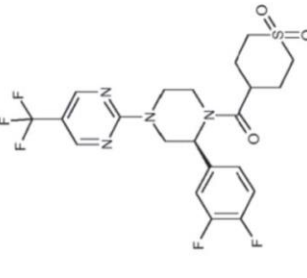
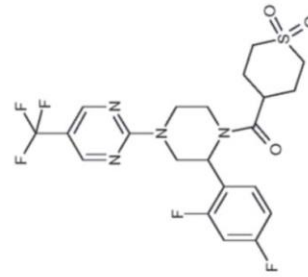
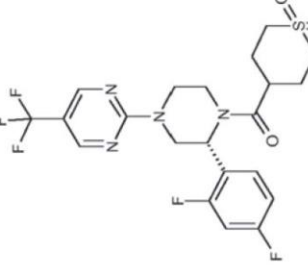
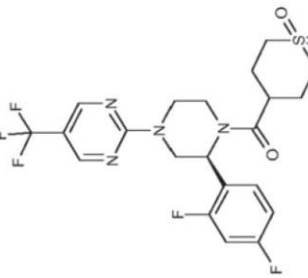
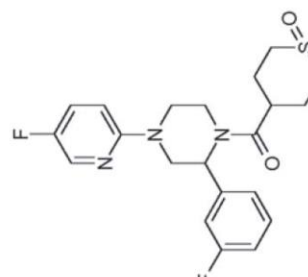
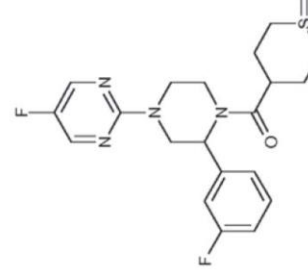
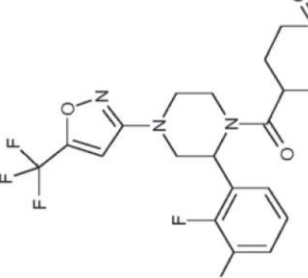


8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo, en donde R² representa



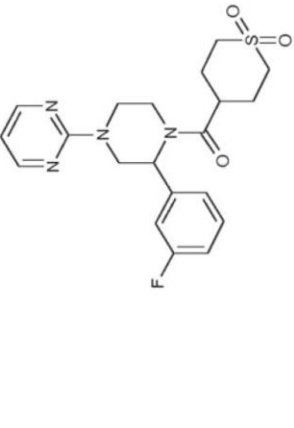
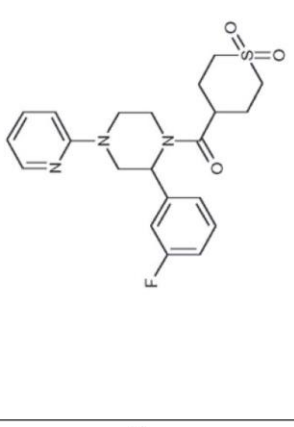
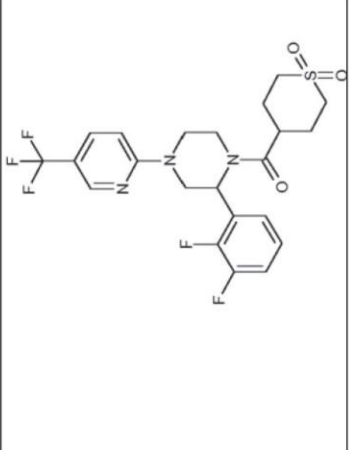
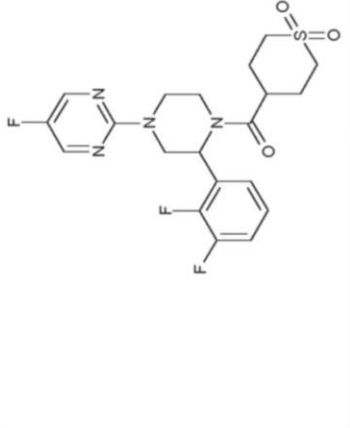
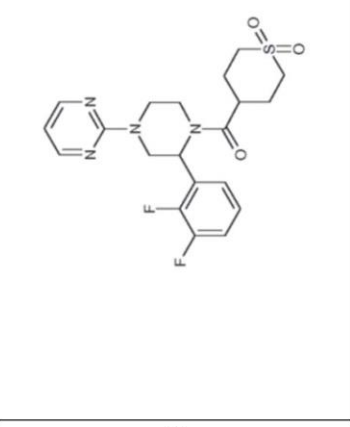
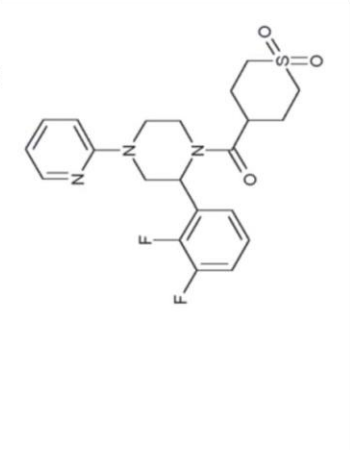
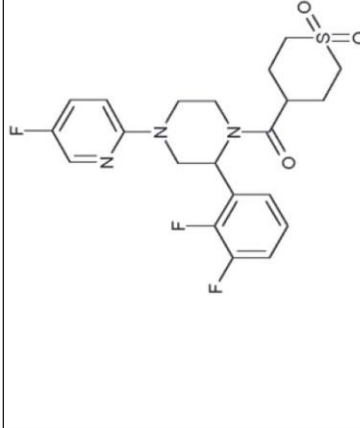
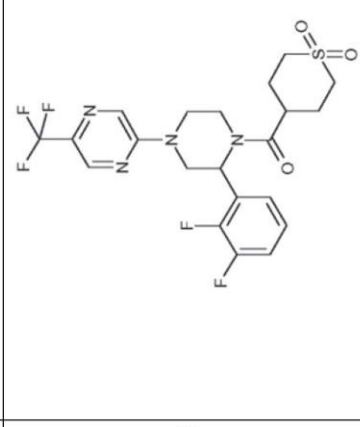
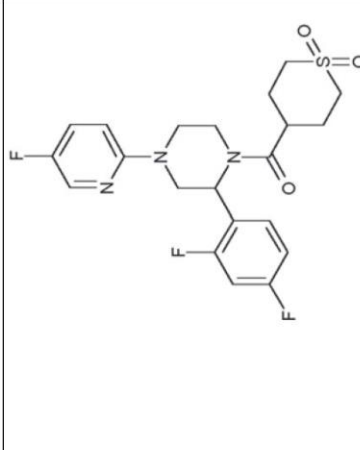
9. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

		
3	6	9
		
2	5	8
		
1	4	7

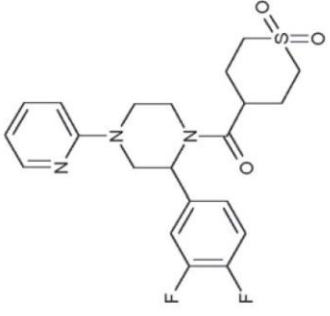
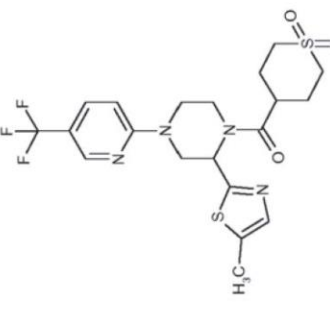
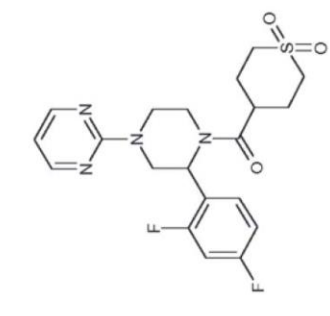
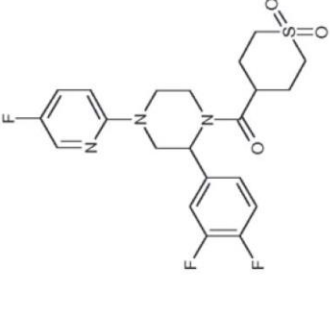
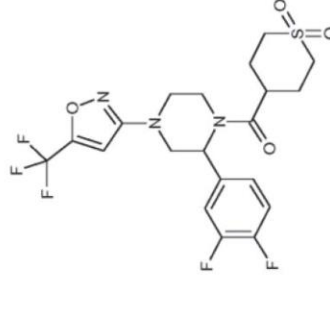
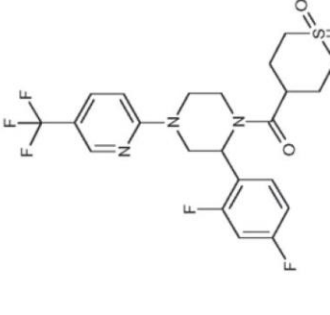
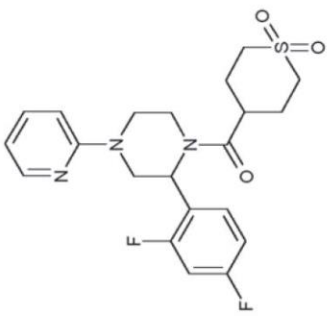
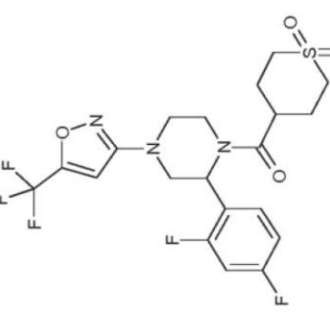
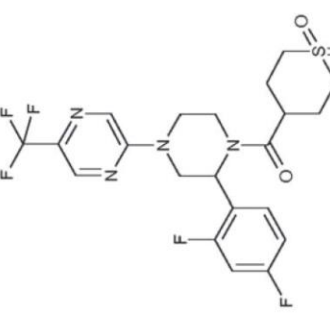
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	

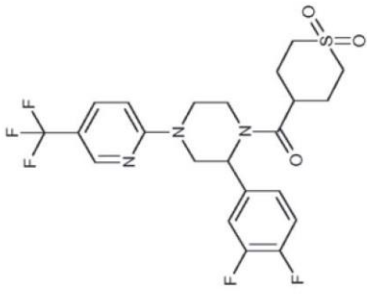
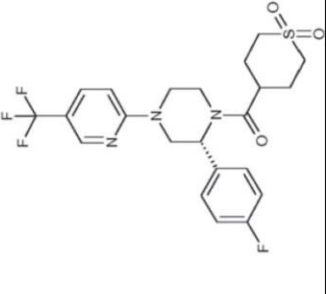
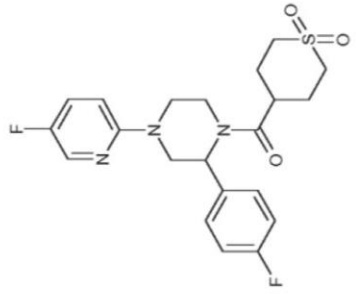
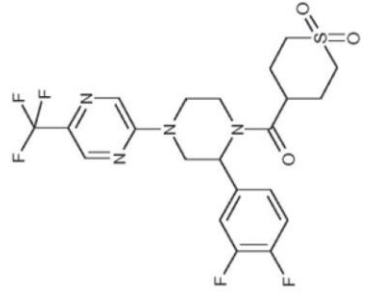
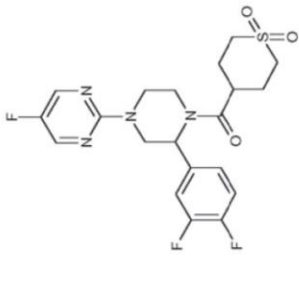
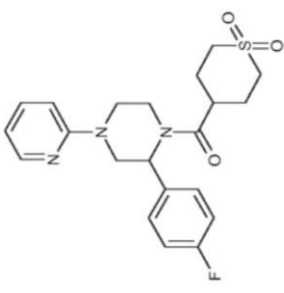
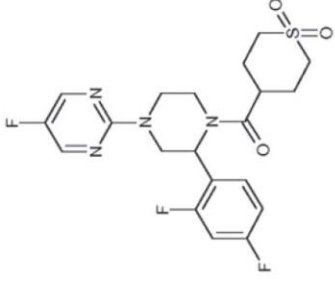
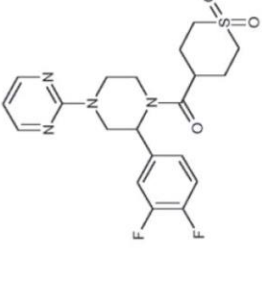
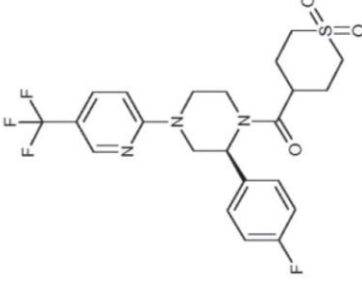
(continuación)

(continuación)

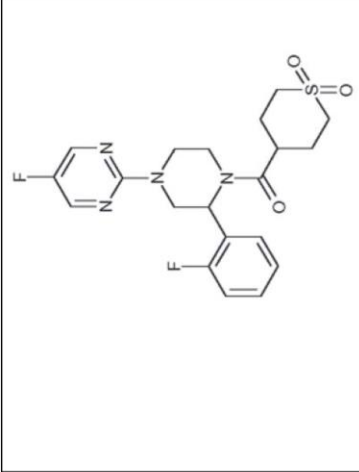
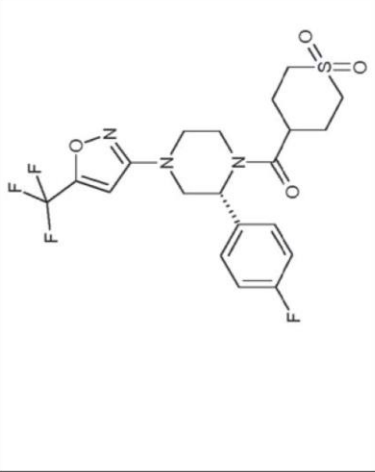
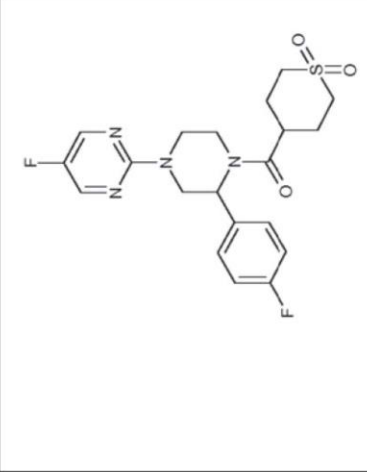
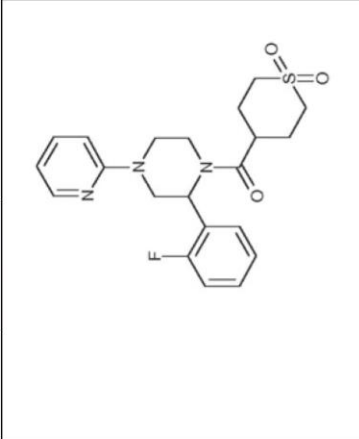
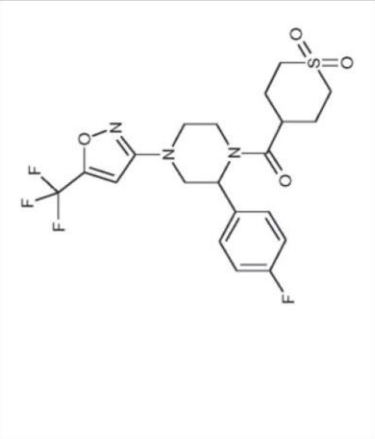
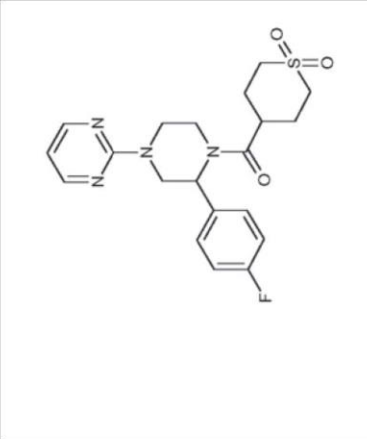
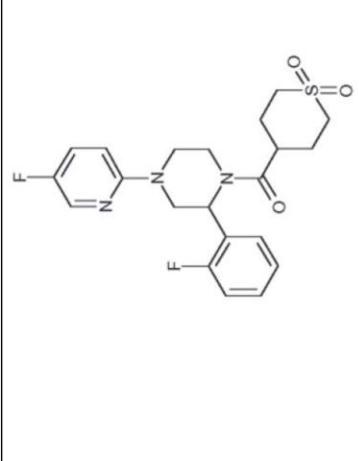
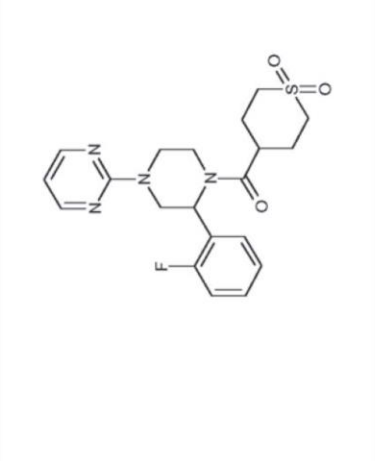
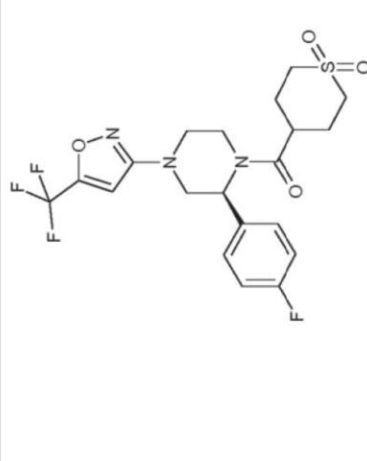
	19
	20
	21
	22
	23
	24
	25
	26
	27

(continuación)

		
<p>30</p>	<p>33</p>	<p>36</p>
		
<p>29</p>	<p>32</p>	<p>35</p>
		
<p>28</p>	<p>31</p>	<p>34</p>

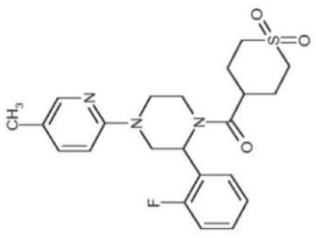
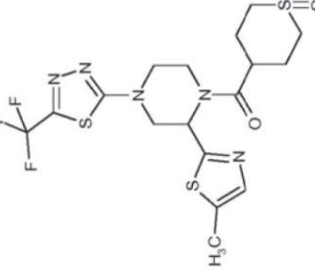
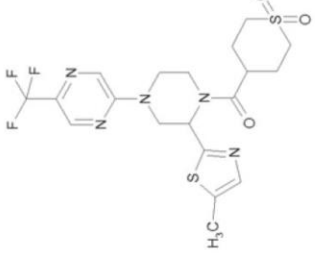
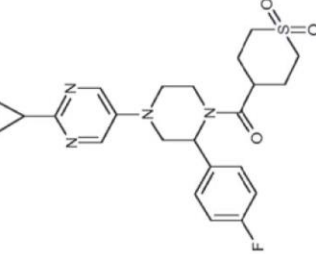
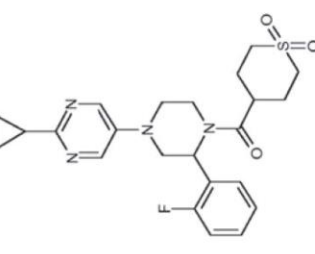
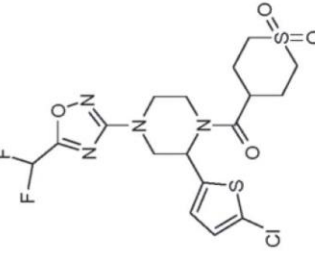
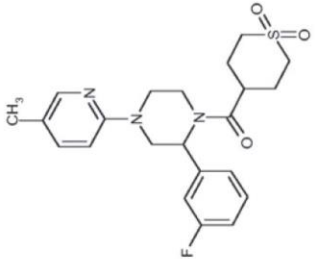
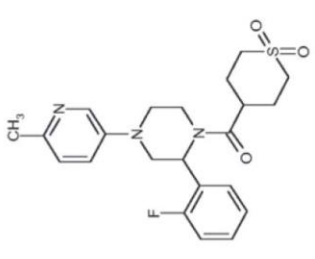
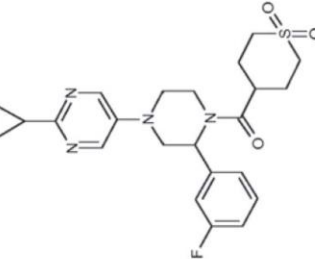
		
<p>39</p>	<p>42</p>	<p>45</p>
		
<p>38</p>	<p>41</p>	<p>44</p>
		
<p>37</p>	<p>40</p>	<p>43</p>

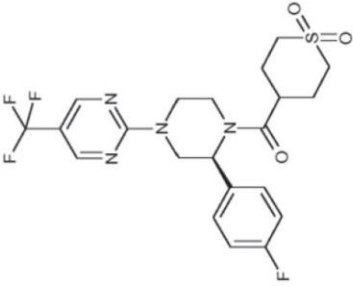
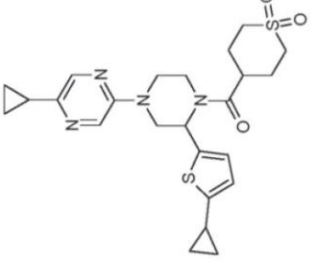
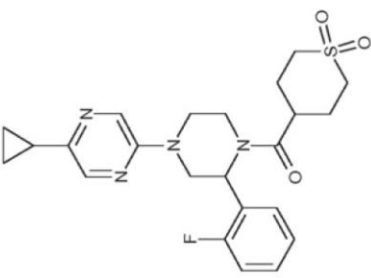
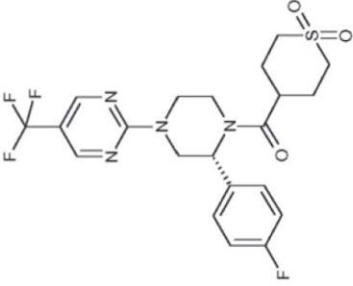
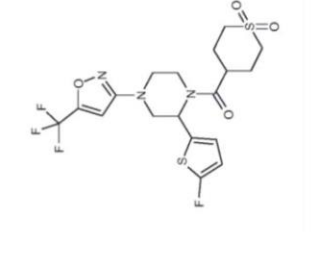
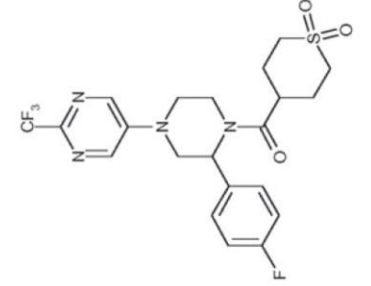
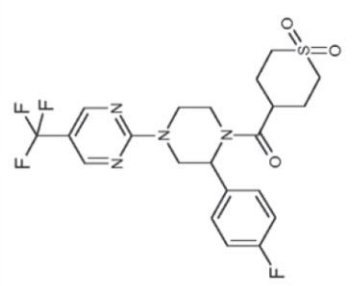
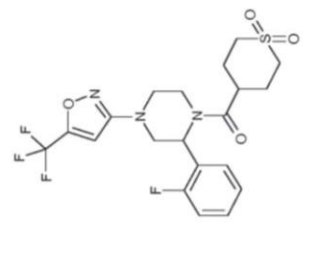
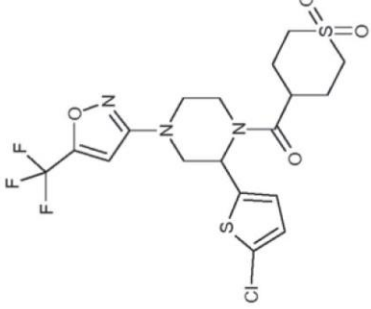
(continuación)

(continuación)			
	48	51	54
			
	47	50	53
			
	46	49	52

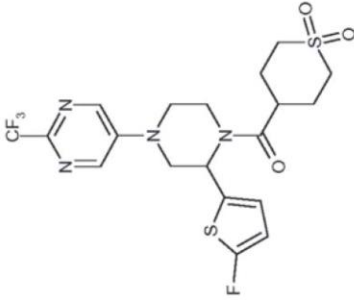
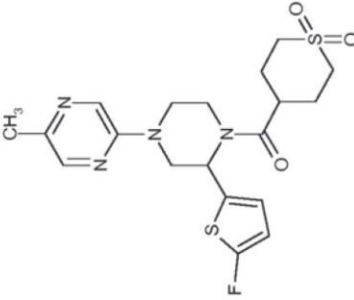
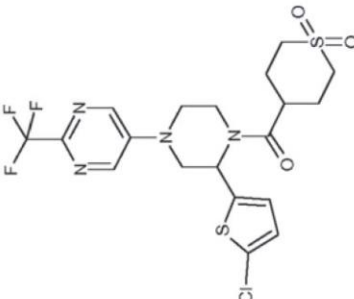
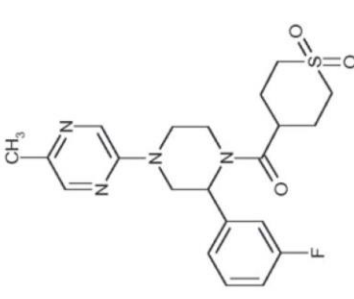
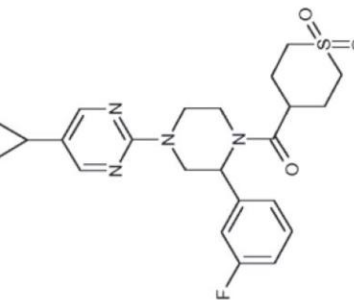
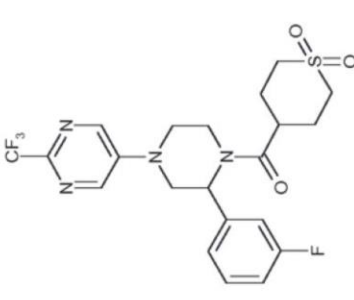
(continuación)

<p>57</p>	<p>60</p>	<p>63</p>
<p>56</p>	<p>59</p>	<p>62</p>
<p>55</p>	<p>58</p>	<p>61</p>

		
<p>66</p>	<p>69</p>	<p>72</p>
<p>(continuación)</p> 		
<p>65</p>	<p>68</p>	<p>71</p>
		
<p>64</p>	<p>67</p>	<p>70</p>

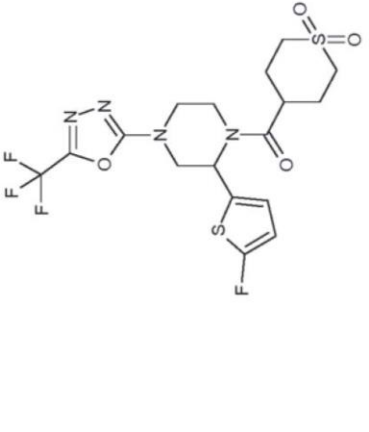
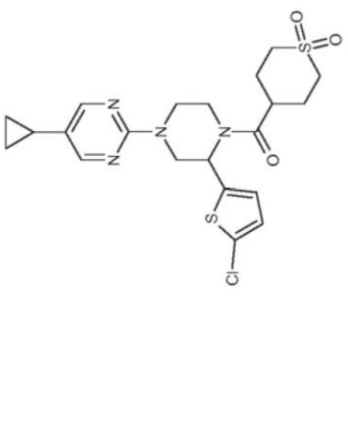
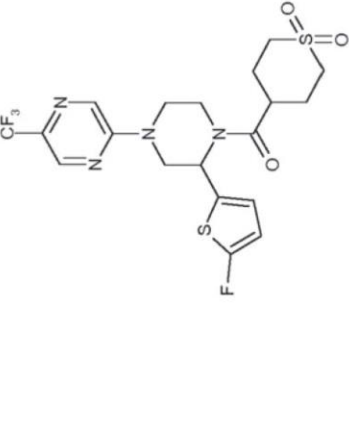
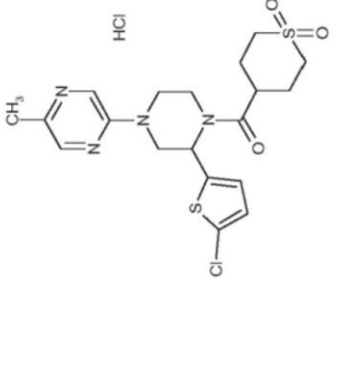
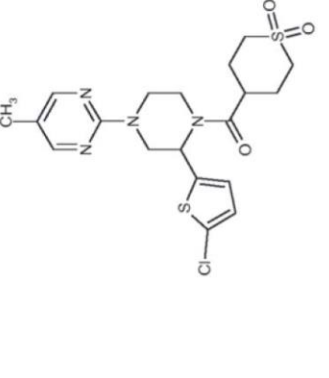
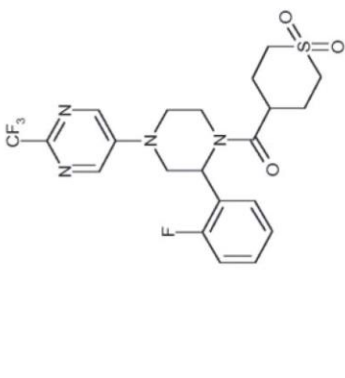
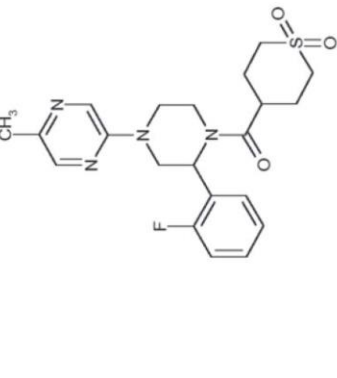
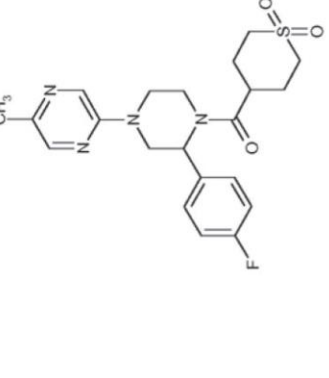
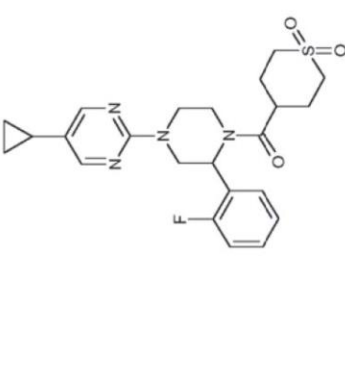
		
<p>75</p>	<p>78</p>	<p>81</p>
		
<p>74</p>	<p>77</p>	<p>80</p>
		
<p>73</p>	<p>76</p>	<p>79</p>

(continuación)

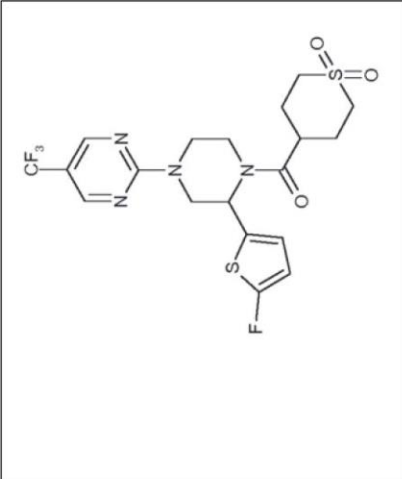
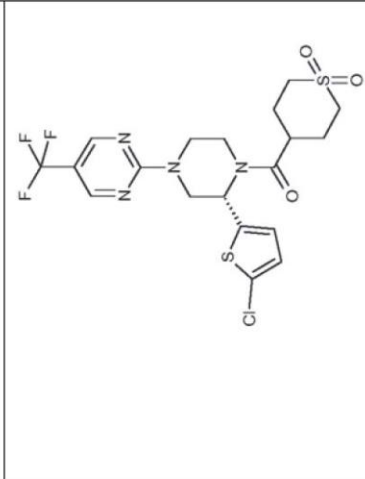
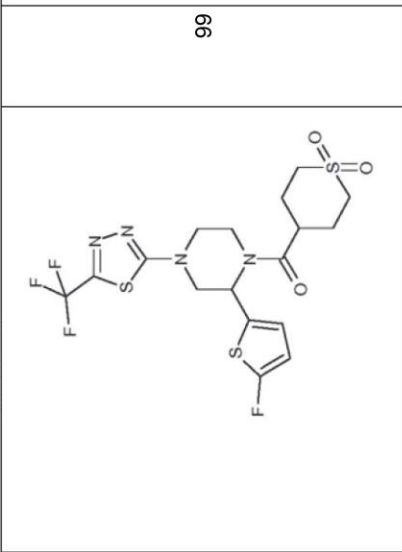
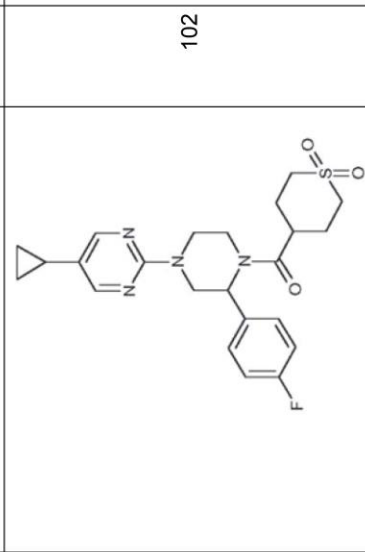
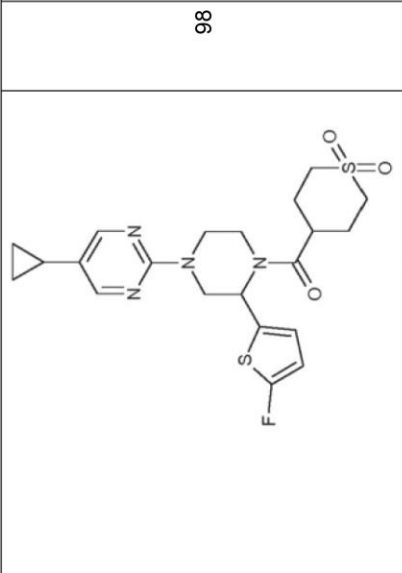
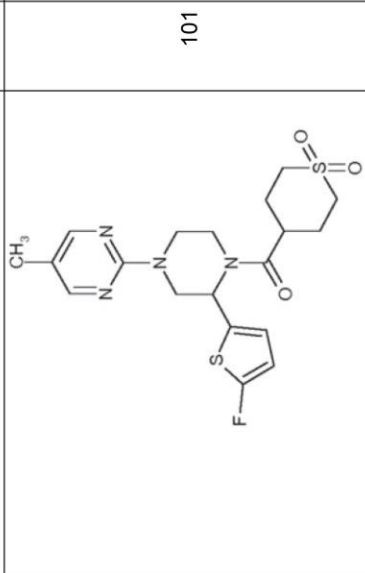
	
<p>84</p>	<p>87</p>
	
<p>83</p>	<p>86</p>
	
<p>82</p>	<p>85</p>

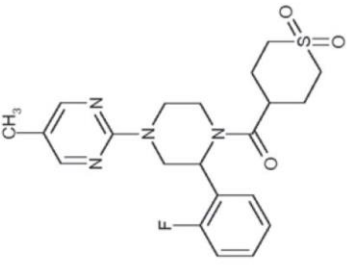
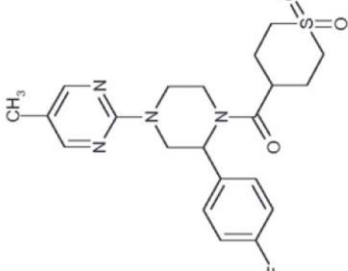
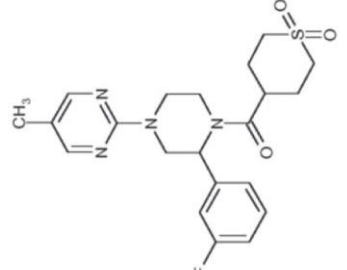
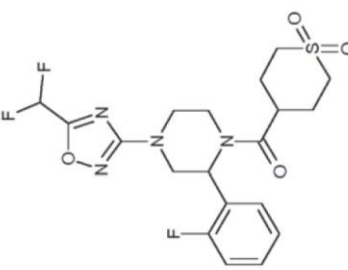
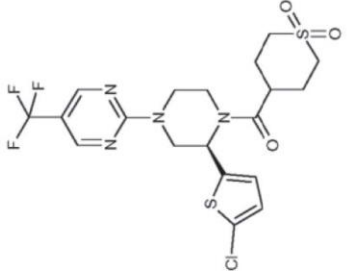
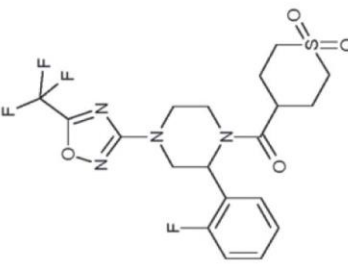
(continuación)

(continuación)

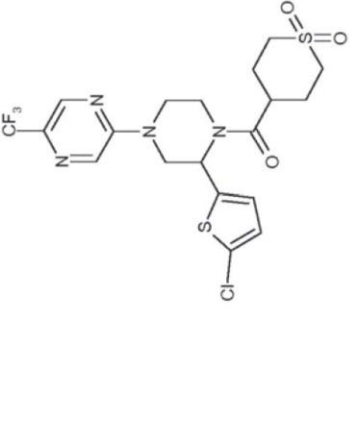
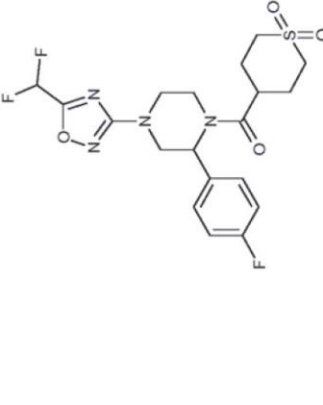
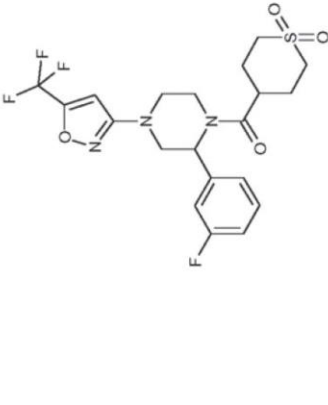
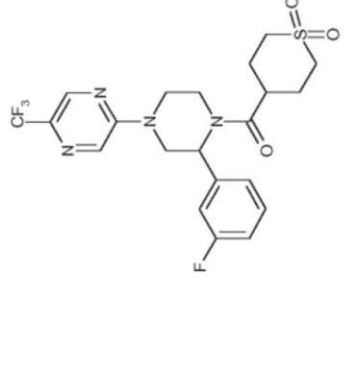
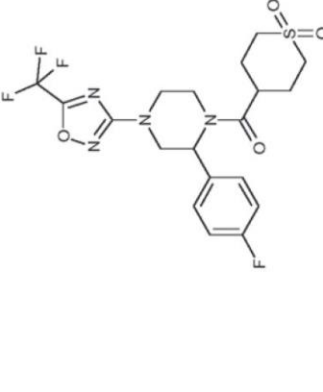
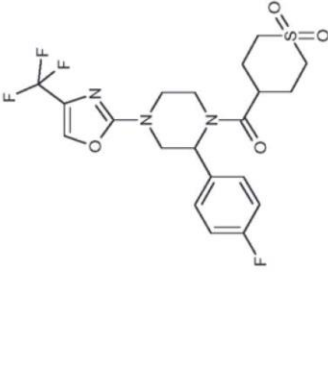
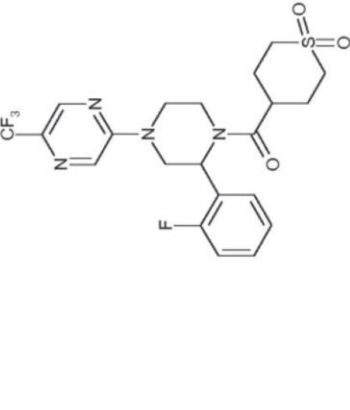
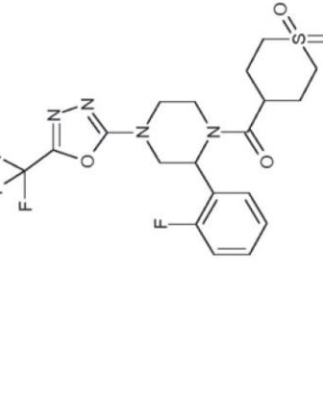
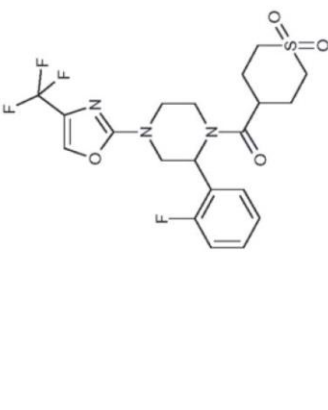
		
<p>90</p>	<p>93</p>	<p>96</p>
		
<p>89</p>	<p>92</p>	<p>95</p>
		
<p>88</p>	<p>91</p>	<p>94</p>

(continuación)

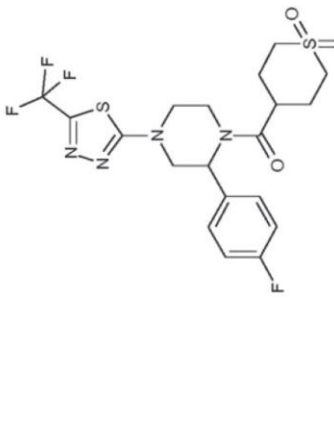
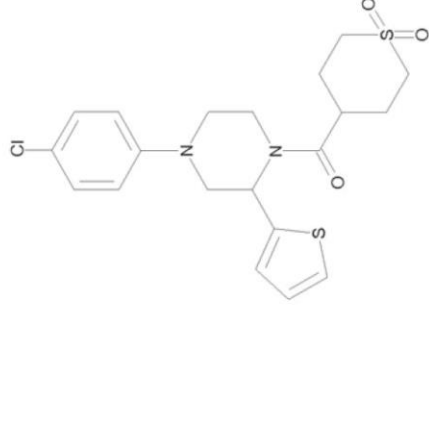
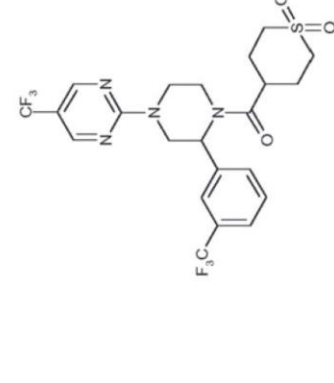
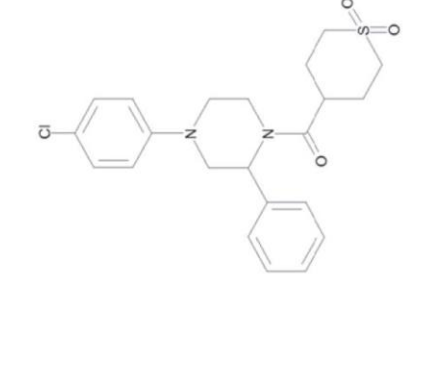
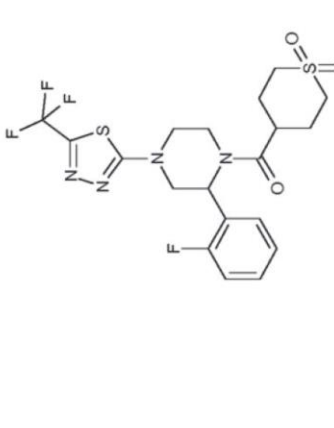
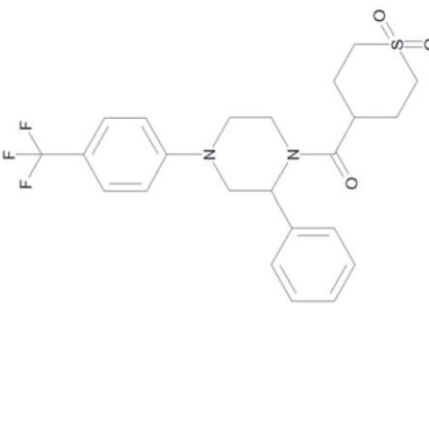
	
99	102
	
98	101
	
97	100

	
<p>105</p>	<p>108</p>
	
<p>104</p>	<p>107</p>
	
<p>103</p>	<p>106</p>

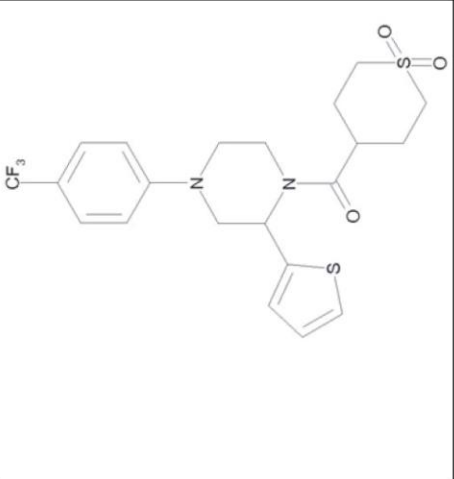
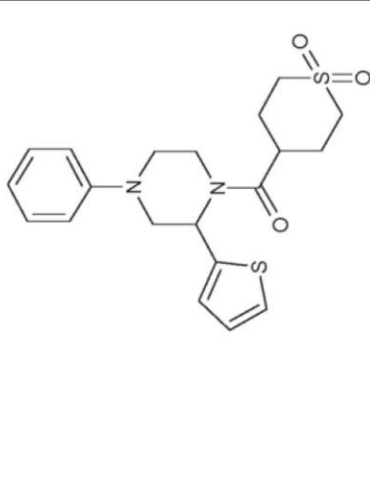
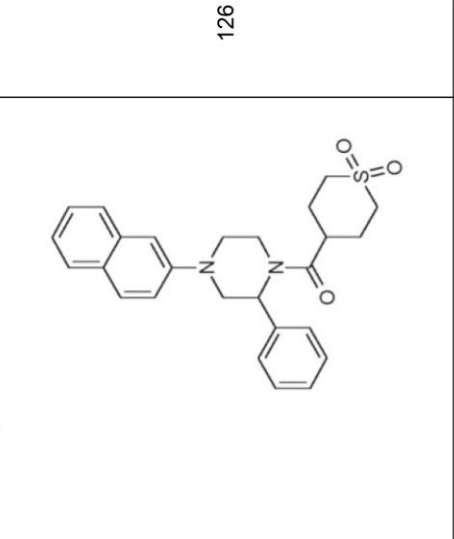
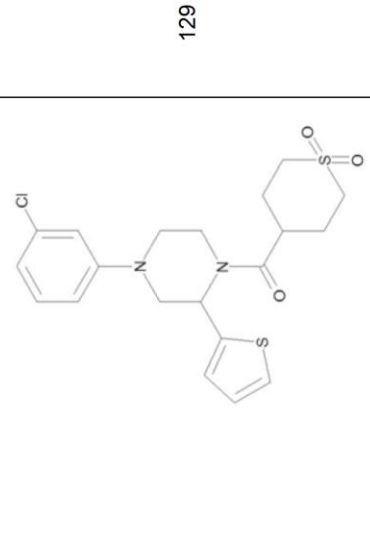
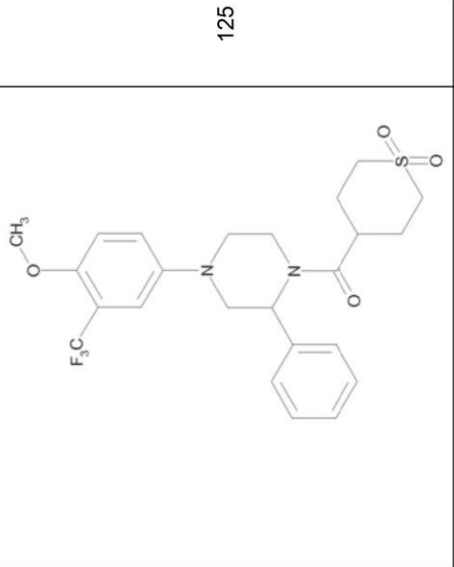
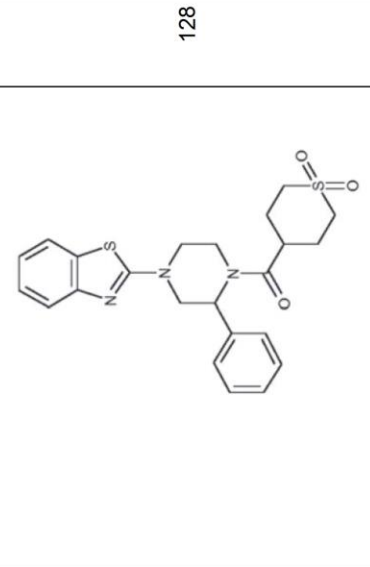
(continuación)

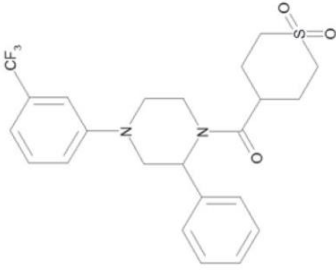
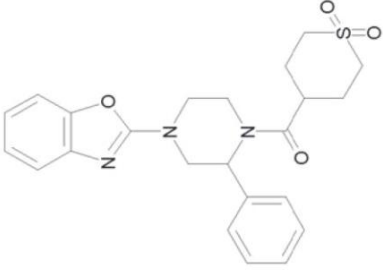
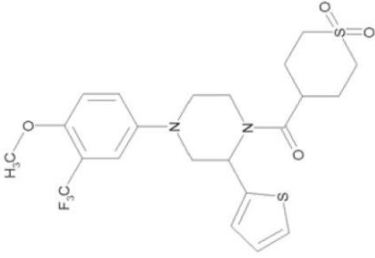
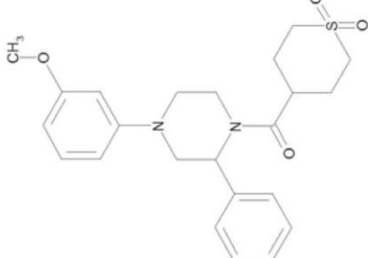
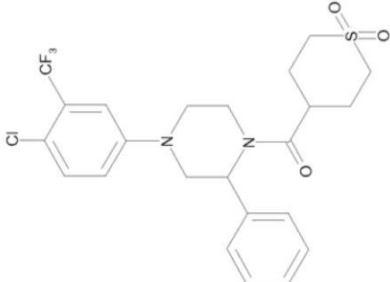
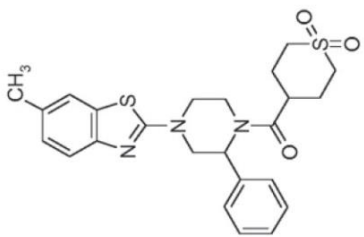
		
<p>111</p>	<p>114</p>	<p>117</p>
		
<p>110</p>	<p>113</p>	<p>116</p>
		
<p>109</p>	<p>112</p>	<p>115</p>

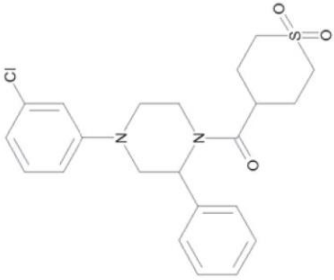
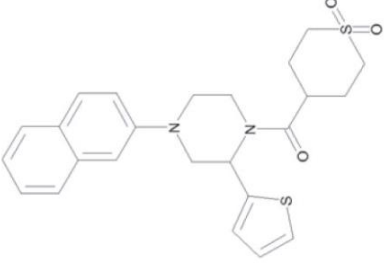
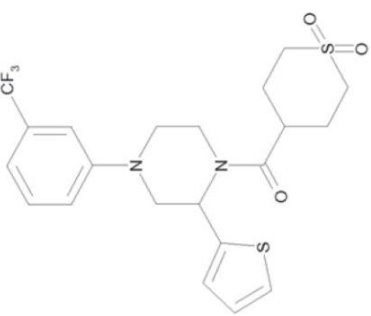
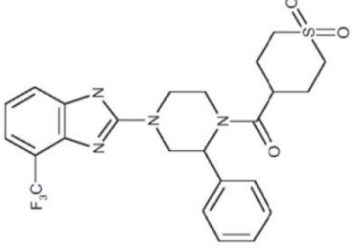
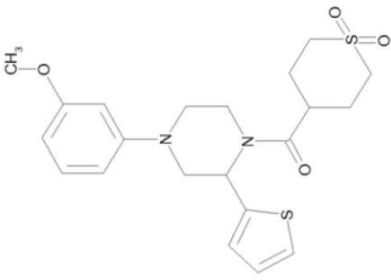
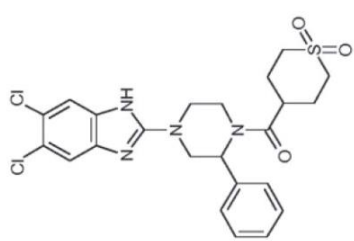
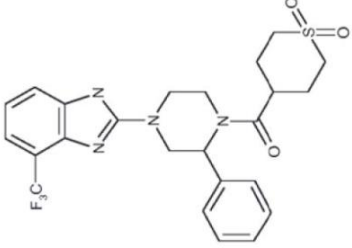
(continuación)

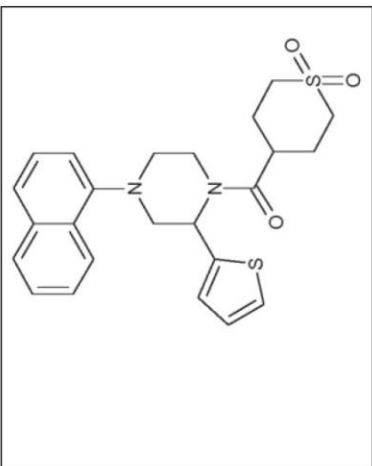
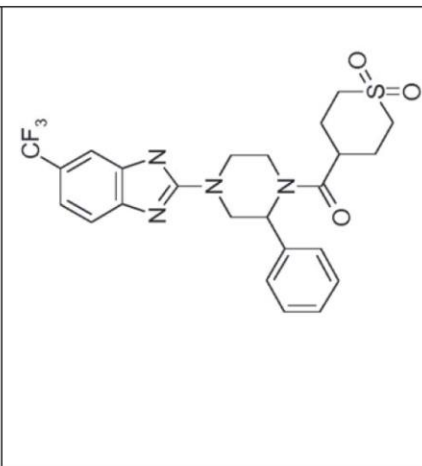
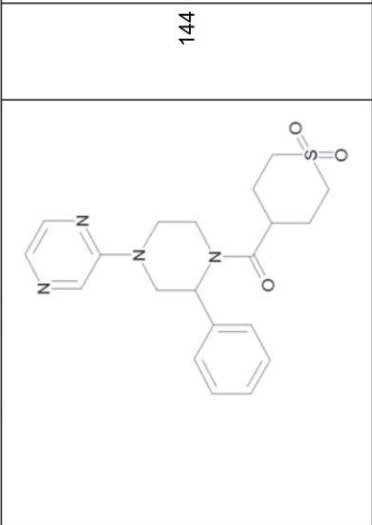
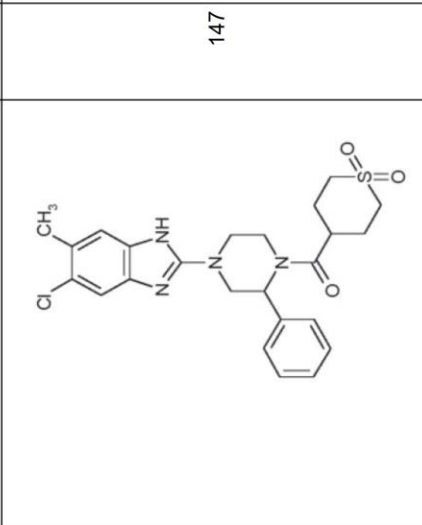
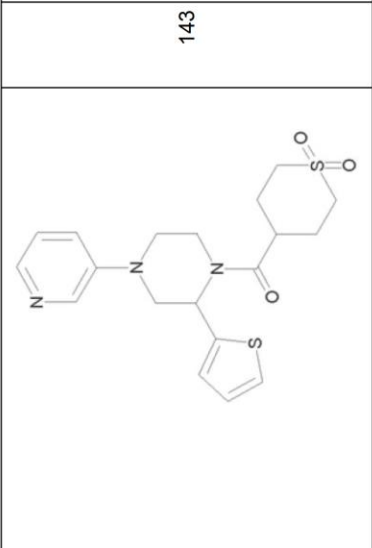
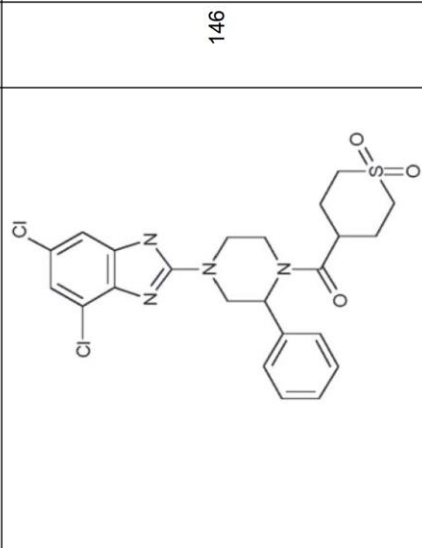
<p>(continuación)</p> 	
<p>120</p>	<p>123</p>
	
<p>119</p>	<p>122</p>
	
<p>118</p>	<p>121</p>

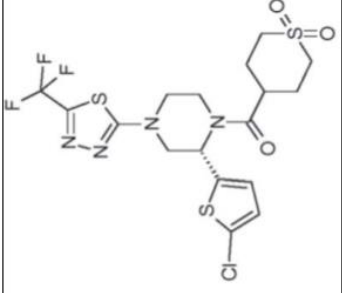
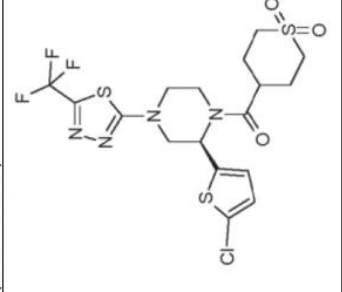
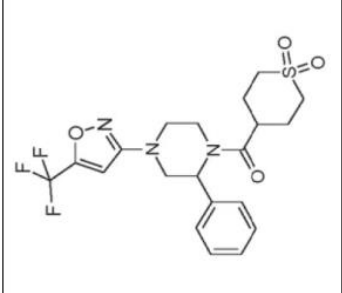
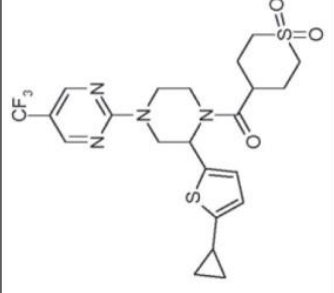
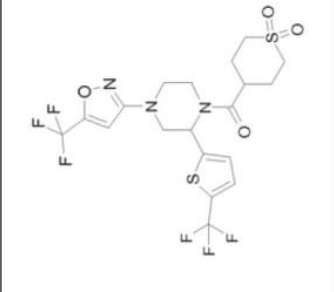
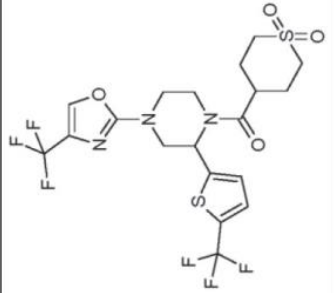
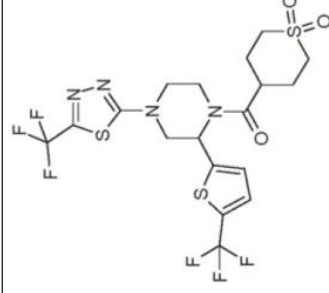
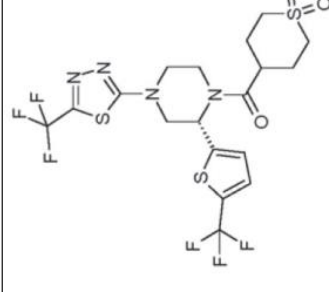
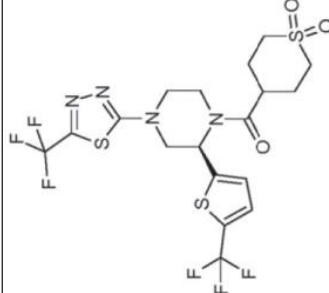
(continuación)

	
126	129
	
125	128
	
124	127

<p>(continuación)</p> 	
<p>132</p>	<p>135</p>
	
<p>131</p>	<p>134</p>
	
<p>130</p>	<p>133</p>

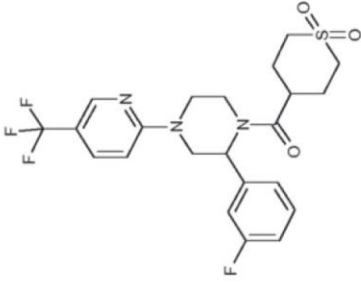
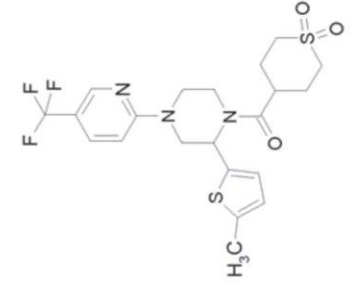
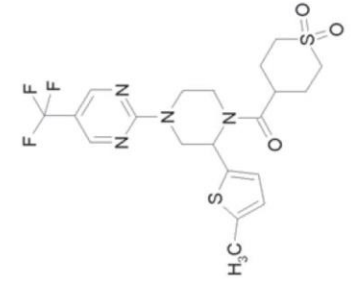
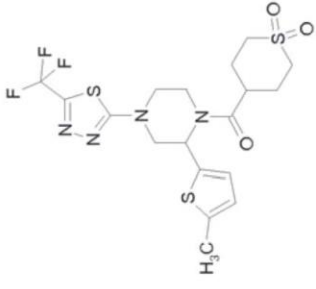
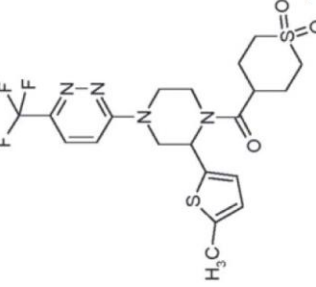
<p>(continuación)</p> 			
<p>136</p>	<p>137</p>	<p>138</p>	<p>141</p>
			<p>139</p>

(continuación)		
	144	147
		
	143	146
		
	142	145

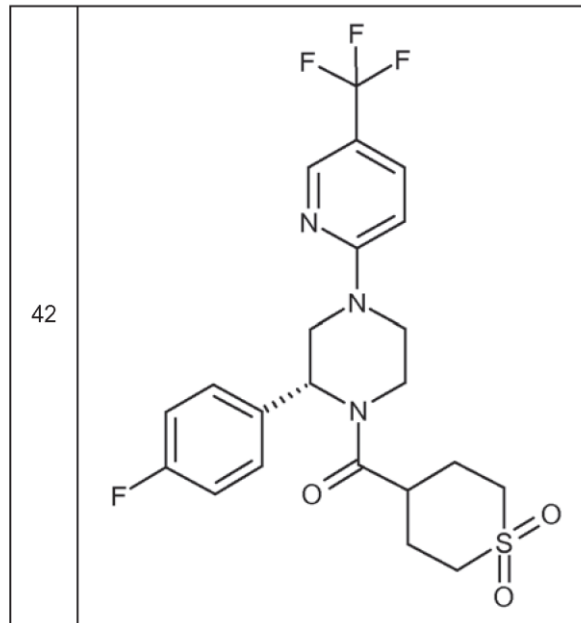
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	

(continuación)

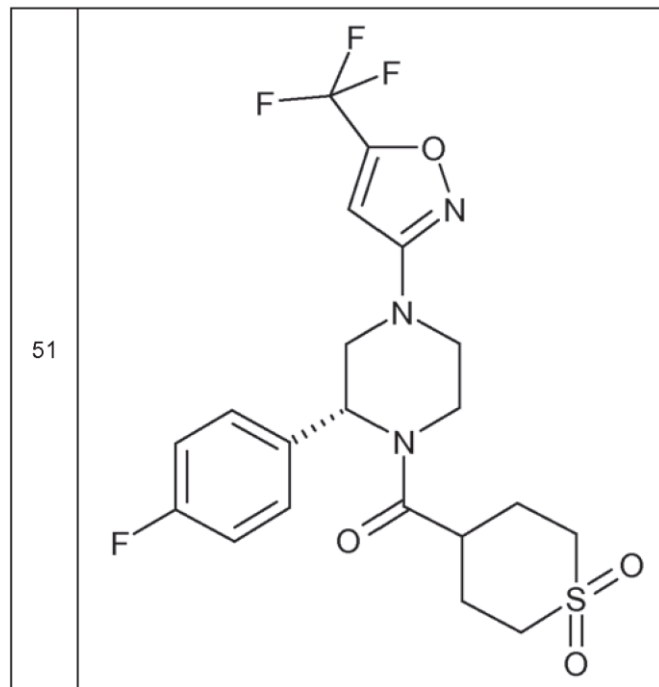
(continuación)

157		158		159	
160		161			

10. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula

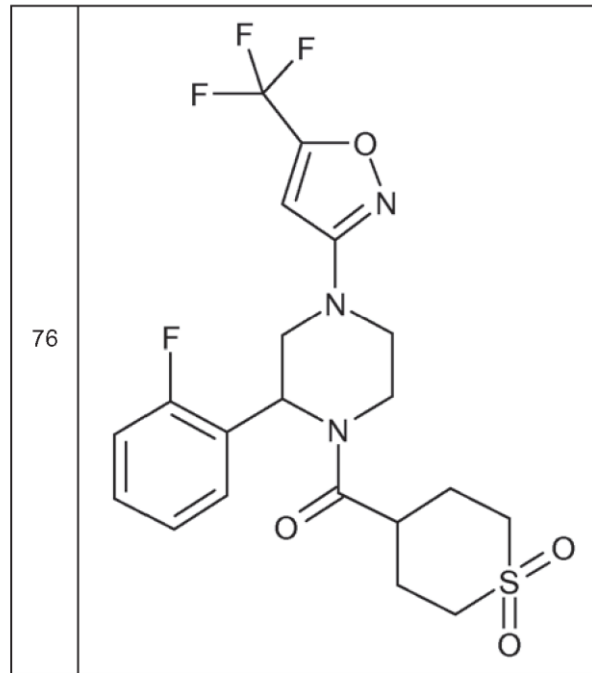


5 11. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula

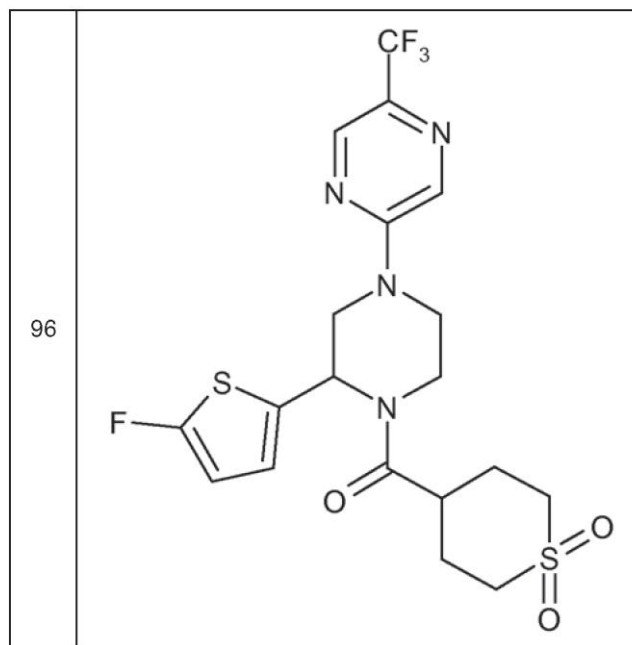


12. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula

10

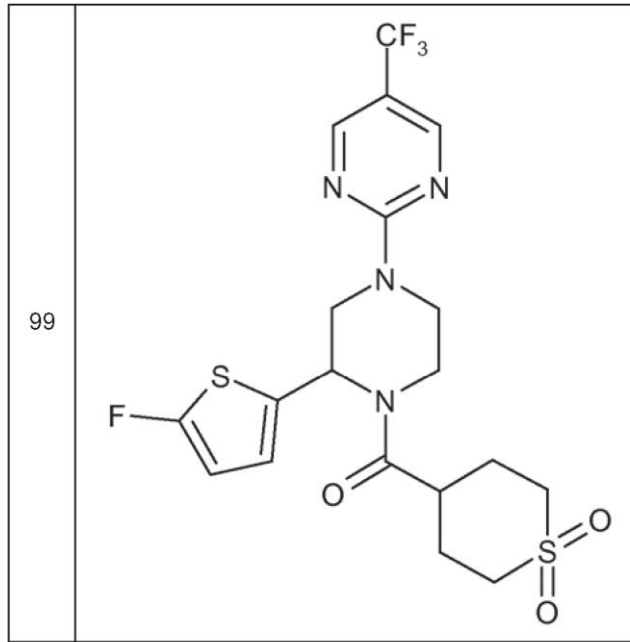


13. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula

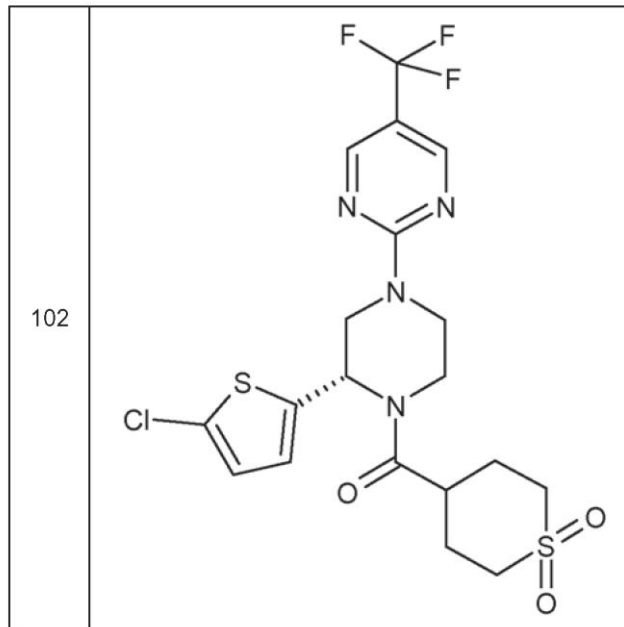


5

14. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula

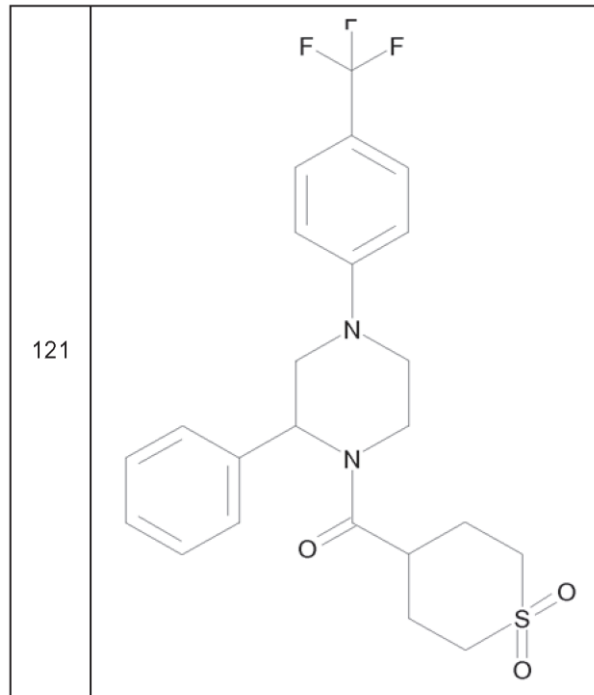


15. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula

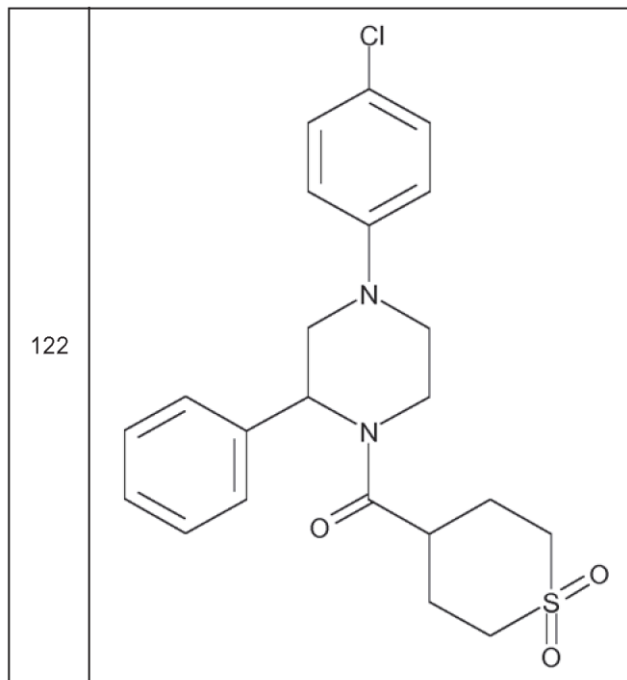


5

16. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula

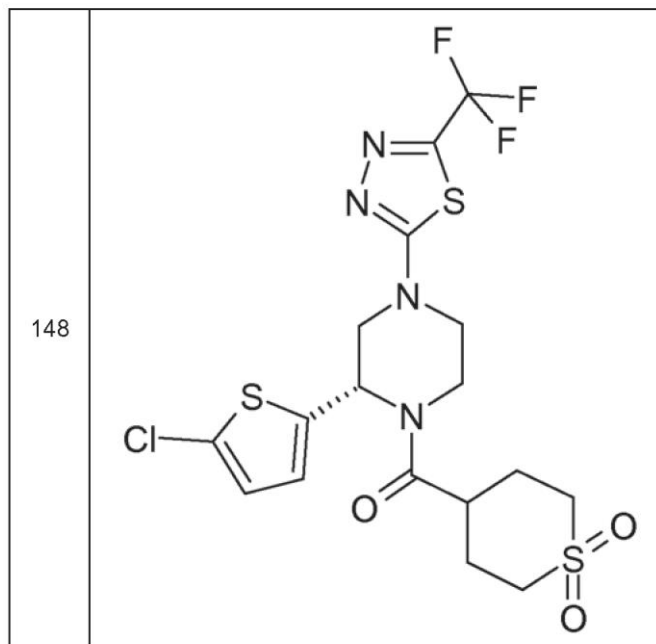


17. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula



5

18. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula



19. Una sal de uno cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 10-18.
- 5 20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso como medicamento.
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 para uso en un medicamento, en donde el uso del medicamento o el medicamento es para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, síntomas positivos y negativos de esquizofrenia, deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia o asociado con la enfermedad de Alzheimer.
- 10
22. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, síntomas positivos y negativos de esquizofrenia, deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia o asociado con la enfermedad de Alzheimer.
- 15
23. Una composición farmacéutica o medicamento que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 24. Combinación del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 con otro agente farmacéuticamente activo.
25. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico o psiquiátrico.