

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 912 223**

(51) Int. Cl.:

A61P 1/00	(2006.01)	A61P 27/02	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01)	A61P 31/18	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)		
A61P 15/00	(2006.01)		
A61P 17/02	(2006.01)		
A61P 21/00	(2006.01)		

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.10.2016 PCT/EP2016/074380**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.04.2017 WO17064082**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2016 E 16788047 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2022 EP 3362453**

(54) Título: **Derivados de éter cíclico de pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxiamida**

(30) Prioridad:

13.10.2015 EP 15189600

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

25.05.2022

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**HOENKE, CHRISTOPH;
BERTANI, BARBARA;
FERRARA, MARCO;
FOSSATI, GIACOMO;
FRATTINI, SARA;
GIOVANNINI, RICCARDO y
HOBSON, SCOTT**

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 912 223 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 éter cíclico de pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxiamida

5 Campo de la invención

La invención se refiere a derivados de éter cíclico de pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxiamida de fórmula general (I) que son inhibidores de la fosfodiesterasa 2, útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central y otras enfermedades.

10 Además, la invención se refiere a procesos para preparar composiciones farmacéuticas así como a procesos para fabricar los compuestos según la invención.

15 Antecedentes de la invención

15 Los inhibidores de la fosfodiesterasa 2 (PDE2) son dianas terapéuticas prometedoras para el tratamiento de deficiencia cognitiva en enfermedades tales como la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer y la depresión. Los inhibidores de la PDE2 han surgido como posibles candidatos para mejorar la plasticidad sináptica y la función de la memoria.

20 Las fosfodiesterasas (PDE) se expresan en casi todas las células de mamíferos. Hasta la fecha se han identificado once familias de fosfodiesterasas en mamíferos. Está bien establecido que las PDE están implicadas críticamente en la señalización celular. Específicamente, se sabe que las PDE inactivan los nucleótidos cíclicos AMPc y/o GMPc.

25 La PDE2 hidroliza tanto GMPc como AMPc. Ambos se expresan abundantemente en el cerebro, lo que indica su relevancia en la función del SNC.

30 La expresión de PDE2 en el hipocampo, la corteza y el cuerpo estriado indican una implicación en el mecanismo de aprendizaje y memoria/cognición. Esto se ve respaldado además por el hecho de que los niveles elevados de GMPc y AMPc están implicados en el proceso de formación de potenciación a corto y largo plazo (LTP). Otros datos respaldan el efecto procognitivo de la PDE2 y un efecto sinérgico de la PDE2 sobre la cognición. Además, la expresión de PDE2 en el núcleo accumbens (parte del cuerpo estriado), el bulbo olfativo, el tubérculo olfativo y la amígdala respalda la implicación adicional de PDE2 en la fisiopatología de la ansiedad y la depresión. Esto está respaldado por estudios in vivo.

35 Se acepta comúnmente (hipótesis del fármaco libre) que la concentración del fármaco no unido o libre en el sitio de acción es responsable de la actividad farmacológica in vivo en estado estacionario y, en ausencia de transporte activo, la concentración del fármaco libre es la misma en cualquier biomembrana.

40 Para fármacos con una acción prevista en el sistema nervioso central (SNC), se supone que el fármaco no unido en los espacios intersticiales (ISF) del cerebro está en contacto directo o en equilibrio con el sitio de acción. Debido a que el líquido cefalorraquídeo (LCR) está en contacto directo con el tejido cerebral, se supone que se equilibra fácilmente con la concentración del líquido intersticial cerebral, por lo que la concentración del LCR se usa como una medida sustituta común para la concentración del fármaco sin unir en estudios farmacológicos preclínicos. Por consiguiente, para los compuestos con una acción prevista en el sistema nervioso central, es importante que alcancen una alta concentración en LCR y una alta relación de LCR a plasma para tener una alta actividad farmacológica en el SNC.

45 En estado estacionario y en ausencia de transporte activo, la concentración cerebral sin unir también se puede estimar con la concentración plasmática sin unir experimentalmente más accesible midiendo la unión a proteínas plasmáticas (PPB) entre especies.

50 La alta permeabilidad de la membrana y la ausencia del proceso de transporte activo en la BHE (barrera hematoencefálica) junto con la unión a plasma/tejido cerebral se reconocen como el principal determinante de la disposición del fármaco dentro del SNC.

55 Es deseable una alta estabilidad metabólica para lograr una exposición significativa de un fármaco dentro del cuerpo.

60 Se conocen varias familias de inhibidores de PDE2. Las imidazotriazinonas se reivindican en el documento WO 2002/068423 para el tratamiento de, p. ej., deficiencia de memoria, trastornos cognitivos, demencia y enfermedad de Alzheimer. Los oxindoles se describen en el documento WO 2005/041957 para el tratamiento de la demencia. Se conocen otros inhibidores de PDE2 de los documentos WO 2007/121319 para el tratamiento de la ansiedad y la depresión, WO 2013/034761, WO 2012/104293 y WO2013/000924 para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos, WO 2006/072615, WO 2006/072612, WO 2006/024640 y WO 2005/113517 para el tratamiento de artritis, cáncer, edema y choque séptico, WO 2005/063723 para el tratamiento de insuficiencia renal y hepática, disfunción hepática, síndrome de piernas inquietas, trastornos reumáticos, artritis, rinitis, asma y obesidad, WO 2005/041957 para el tratamiento del cáncer y trastornos trombóticos, WO 2006/102728 para el tratamiento de la angina de pecho y la hipertensión, WO 2008/043461 para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, disfunción

eréctil, inflamación e insuficiencia renal y WO 2005/061497 para el tratamiento de, p. ej., demencia, trastornos de la memoria, cáncer y osteoporosis.

5 Se describen inhibidores de la PDE2 similares a las benzodiazepinas en el documento WO 2005/063723 para el tratamiento general de enfermedades del SNC que incluyen ansiedad, depresión, TDAH, neurodegeneración, enfermedad de Alzheimer y psicosis.

10 Se describen familias de inhibidores de PDE2 más nuevas en los documentos WO 2015/096651, WO 2015/060368 y WO 2015/012328.

15 Se describen más compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina en los documentos WO 2008/004698, WO 2007/046548 y WO 2010/051549.

Objetivo de la invención

15 Ahora se ha encontrado que los compuestos de la presente invención según la fórmula general (I) son inhibidores efectivos de la fosfodiesterasa 2.

20 Además de la propiedad de inhibición de las enzimas fosfodiesterasa 2, los compuestos de la presente invención proporcionan otras propiedades ventajosas, tales como alta selectividad con respecto a la PDE 10, baja unión a proteínas plasmáticas entre especies, alta relación de LCR a plasma, adecuada permeabilidad tisular y alta estabilidad metabólica.

25 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención muestran una baja unión a proteínas plasmáticas entre especies y, como consecuencia, una alta fracción no unida en plasma, una alta concentración en líquido cefalorraquídeo (LCR) y tienen una alta relación de LCR a plasma, lo que se traduce en dosis eficaces más bajas de los compuestos para el tratamiento de enfermedades y, como consecuencia, en otras ventajas potenciales, tales como la minimización de los efectos secundarios. Además, los compuestos de la presente invención muestran una buena estabilidad metabólica tanto en especies de roedores como de no roedores, buena permeabilidad de membrana sin transporte activo en la BHE. Además, los compuestos de la presente invención tienen valores de CI50 muy altos para PDE 10.

30 Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a compuestos según la fórmula (I), o sales de los mismos, como inhibidores de la fosfodiesterasa 2.

35 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como inhibidores de la fosfodiesterasa 2 y que alcanzan altas concentraciones en líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o tienen una alta relación de LCR a plasma.

40 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos según la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como inhibidores de la fosfodiesterasa 2 con baja unión a proteínas plasmáticas y, por tanto, alta fracción no unida entre especies.

45 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos según la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como inhibidores de la fosfodiesterasa 2 y que muestran una buena permeabilidad de la membrana y un flujo de salida in vitro de bajo a moderado.

Otro aspecto de la invención se refiere a según la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como inhibidores de la fosfodiesterasa 2 y que muestran una buena estabilidad metabólica.

50 En otro aspecto, esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto según la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

55 Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos según la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos según la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos asociados con hiperactividad de PDE2 y/o hipofuncionamiento de AMPc o GMpc.

60 Otro aspecto de la invención se refiere a los procesos de fabricación de los compuestos de la presente invención.

65 Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos según la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos según la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades o afecciones que pueden verse influenciadas por la inhibición de la hiperactividad de PDE2 y/o el hipofuncionamiento de AMpc y/o GMpc, tales como (1) trastornos que comprenden el síntoma de deficiencia cognitiva; (2) trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos, demencia; (3) retraso mental; (4) trastornos afectivos del estado de

áñimo; (5) trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos, incluidos los trastornos de ansiedad; (6) trastornos del comportamiento y emocionales que suelen aparecer en la infancia y la adolescencia, síndrome de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), incluidos los trastornos del espectro autista; (7) trastornos del desarrollo psicológico, trastornos del desarrollo de las habilidades escolares; (8) esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; (9)

5 trastornos de la personalidad y el comportamiento de los adultos; (10) trastornos mentales y del comportamiento por uso de sustancias psicoactivas; (11) trastornos extrapiramidales y del movimiento; (12) trastornos episódicos y paroxísticos, epilepsia; (13) atrofias sistémicas que afectan principalmente al sistema nervioso central, ataxia; (14) 10 síndromes de comportamiento asociados con alteraciones fisiológicas y factores físicos; (15) disfunción sexual que comprende deseo sexual excesivo; (16) trastornos facticios; (17) trastornos obsesivo-compulsivos; (18) depresión; (19) síntomas neuropsiquiátricos (p. ej., síntomas depresivos en la enfermedad de Alzheimer); (20) demencia mixta; (21) deficiencia cognitiva en el trastorno esquizoafectivo; (22) deficiencia cognitiva en el trastorno bipolar y (23) deficiencia cognitiva en el trastorno depresivo mayor.

Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento, mejora y/o prevención de la 15 deficiencia cognitiva relacionada con la percepción, la concentración, la cognición, el aprendizaje, la atención o la memoria.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar para mejorar el tratamiento y/o prevención de la 20 deficiencia cognitiva relacionada con deficiencias de aprendizaje y memoria asociados con la edad, pérdidas de memoria asociadas con la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, demencia que ocurre después de un accidente cerebrovascular (demencia posterior a accidente cerebrovascular), demencia postraumática, deficiencias generales de concentración, deficiencias de concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales, incluido el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrópica (ELA), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff.

Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. 30

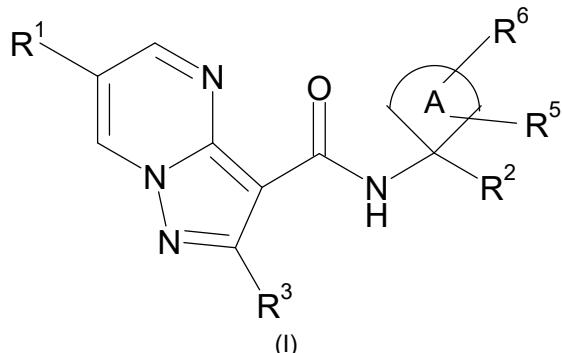
Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de trastornos del dolor, incluidos, pero sin limitación, dolor inflamatorio, neuropático y osteoartrítico.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de trastornos del sueño, 35 trastorno bipolar, síndrome metabólico, obesidad, diabetes sacarina, hiperglucemia, dislipidemia, intolerancia a la glucosa o una enfermedad de los testículos, cerebro, intestino delgado, músculo esquelético, corazón, pulmón, timo o bazo.

Otros objetivos de la presente invención resultarán evidentes para el experto directamente a partir de las 40 observaciones anteriores y siguientes.

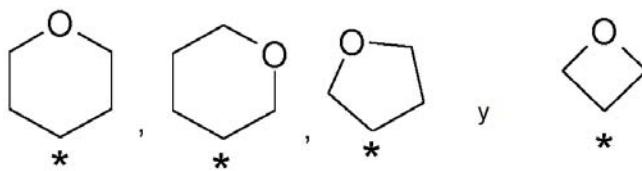
Descripción detallada

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



donde

50 A se selecciona del grupo A^a que consiste en



donde los grupos mencionados anteriormente están sustituidos con un R⁵ y un R⁶;

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

halógeno, alquil C₁₋₃- y cicloalquil C₃₋₆-

donde los grupos alquil C₁₋₃- y cicloalquil C₃₋₆- mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, NC- y HO-;

R² se selecciona del grupo de R^{2a} que consiste en

arilo y heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes R⁴;

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

H- y alquil C₁₋₃-,

donde los grupos alquilo C₁₋₃ mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno;

R⁴ se selecciona independientemente entre sí del grupo de R^{4a} que consiste en

halógeno, NC-, HO-, alquil C₁₋₄- y alquil C₁₋₃-O-

donde los grupos alquil C₁₋₄- y alquil C₁₋₃-O- mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en HO- y F-;

5

R⁵ se selecciona del grupo R^{5a} que consiste en

H-, halógeno, NC-, HO- y alquil C₁₋₃-,

donde el grupo alquil C₁₋₃- mencionado anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en HO- y F-

o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo O=;

R⁶ se selecciona del grupo de R^{6a} que consiste en

H-, halógeno, NC-, HO- y alquil C₁₋₃-,

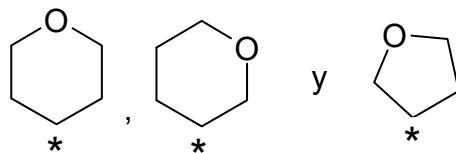
donde el grupo alquil C₁₋₃- mencionado anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en HO- y F-

o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo O=;

o una sal de los mismos.

- 10 A menos que se indique lo contrario, los grupos, residuos y sustituyentes, particularmente R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se definen como anteriormente y en adelante. Si los residuos, sustituyentes o grupos aparecen varias veces en un compuesto, pueden tener significados iguales o diferentes. En adelante se darán algunos significados preferidos de grupos y sustituyentes de los compuestos según la invención.
- 15 En una realización adicional de la presente invención,

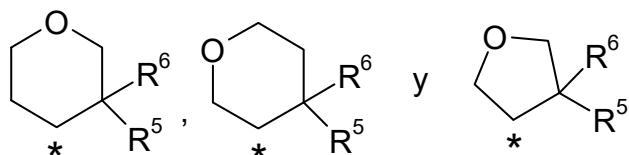
A se selecciona del grupo de A^b que consiste en



donde los grupos mencionados anteriormente están sustituidos con un R⁵ y un R⁶.

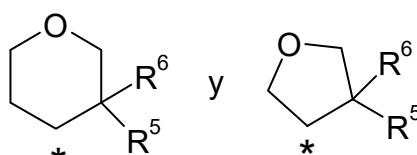
En una realización adicional de la presente invención,

A se selecciona del grupo de A^c que consiste en



En una realización adicional de la presente invención,

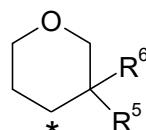
A se selecciona del grupo de A^d que consiste en



5

En una realización adicional de la presente invención,

A se selecciona del grupo de A^e que consiste en



En una realización adicional de la presente invención,

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

F-, Cl-, alquil C₁₋₃- y cicloalquil C₃₋₆-,

donde los grupos alquil C₁₋₃- y cicloalquil C₃₋₆- mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F-.

10 En una realización adicional de la presente invención,

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

F-, H₃C- y ciclopropil-.

En una realización adicional de la presente invención,

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

H₃C- y ciclopropil-.

En una realización adicional de la presente invención,

R² se selecciona del grupo de R^{2b} que consiste en

quinolinilo, fenilo y piridinilo,

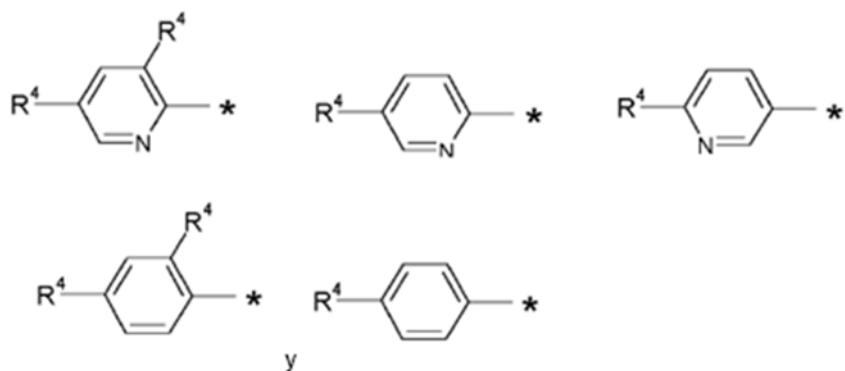
donde los grupos quinolina, fenilo y piridilo mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes R⁴.

En una realización adicional de la presente invención,
R² se selecciona del grupo de R^{2c} que consiste en

fenilo y piridilo,

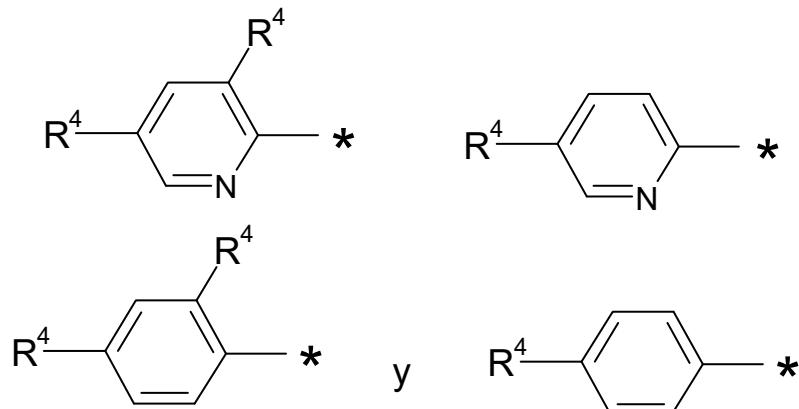
donde los grupos fenilo y piridilo mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituyentes R⁴.

En una realización adicional de la presente invención,
R² se selecciona del grupo de R^{2d} que es

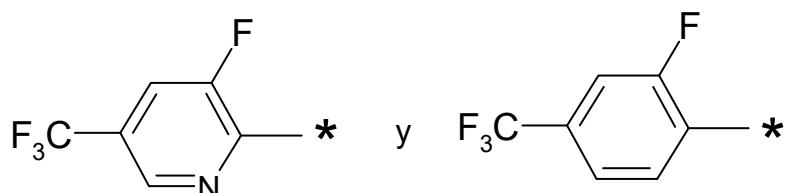


5

En una realización adicional de la presente invención,
R² se selecciona del grupo de R^{2e} que es



En una realización adicional de la presente invención,
R² se selecciona del grupo de R^{2f} que es



En una realización adicional de la presente invención,
R³ se selecciona del grupo de R^{3b} que consiste en

H-, H₃C-, F₃C-, F₂HC-, FH₂C- y F₃C-.

En una realización adicional de la presente invención,
 R³ se selecciona del grupo de R^{3c} que consiste en

H- y H₃C-.

En una realización adicional de la presente invención,
 R³ se selecciona del grupo de R^{3d} que es H-.

5 En una realización adicional de la presente invención,
 R⁴ se selecciona independientemente entre sí del grupo de R^{4b} que consiste en halógeno, alquil C₁₋₄- y
 alquil C₁₋₃-O-

donde los grupos alquil C₁₋₄- y alquil C₁₋₃-O- mencionados anteriormente pueden sustituirse
 opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en
 HO- y F-.

En una realización adicional de la presente invención,
 R⁴ se selecciona independientemente entre sí del grupo de R^{4c} que consiste en

halógeno, alquil C₁₋₃-, F₃C-O-, F₂HC-O-, FH₂C-O- y H₃C-O-,

donde los grupos alquilo C₁₋₃ mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con
 1 a 5 F-.

10 En una realización adicional de la presente invención,
 R⁴ se selecciona independientemente entre sí del grupo de R^{4d} que consiste en
 F, Cl, Br, F₃C-, F₂HC-, FH₂C-, H₃C-, F₃C-O-, F₂HC-O-, FH₂C-O- y H₃C-O-.

En una realización adicional de la presente invención,
 R⁴ se selecciona independientemente entre sí del grupo de R^{4e} que consiste en
 F, Cl, F₃C-, F₃C-O- y H₃C-O-.

En una realización adicional de la presente invención,
 R⁴ se selecciona independientemente entre sí del grupo de R^{4f} que consiste en
 F y F₃C-.

15 En una realización adicional de la presente invención,
 R⁵ se selecciona del grupo de R^{5b} que consiste en
 H-, HO- y alquil C₁₋₂-,
 donde los grupos alquil C₁₋₂- mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con
 1 a 5 F-.
 o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo O=.

En una realización adicional de la presente invención,
 R⁵ se selecciona del grupo de R^{5c} que consiste en
 H- y HO-.

20 En una realización adicional de la presente invención,
 R⁵ se selecciona del grupo de R^{5d} que es
 HO-.

En una realización adicional de la presente invención,
 R⁶ se selecciona del grupo de R^{6b} que consiste en
 H- y alquil C₁₋₂-,

donde los grupos alquil C₁₋₂₋ mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 F-.

o R⁵/R⁶ juntos forman un grupo O=.

En una realización adicional de la presente invención,
R⁶ se selecciona del grupo de R^{6c} que consiste en

H y H₃C-,

donde el grupo metilo anteriormente mencionado puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 F-.

En una realización adicional de la presente invención,
R⁶ se selecciona del grupo de R^{6d} que consiste en

H- y H₃C-.

5 Cada A^x, R^{1x}, R^{2x}, R^{3x}, R^{4x}, R^{5x} y R^{6x} representa una realización individual caracterizada para el sustituyente correspondiente como se describe anteriormente. Así, dadas las definiciones anteriores, las realizaciones individuales del primer aspecto de la invención se caracterizan completamente por el término (A^x, R^{1x}, R^{2x}, R^{3x}, R^{4x}, R^{5x} y R^{6x}), donde a cada índice x se le da una cifra individual que va desde "a" hasta la letra más alta dada anteriormente. Todas
10 las realizaciones individuales descritas por el término entre paréntesis con permutación completa de los índices x, con referencia a las definiciones anteriores, estarán comprendidas por la presente invención.

La siguiente Tabla 1 muestra aquellas realizaciones E-1 a E-39 de la invención que se consideran preferidas. La realización E-39, representada por las entradas en la última fila de la Tabla 1, es la realización más preferida.
15

Tabla 1: Realizaciones E-1 a E-39 de la invención

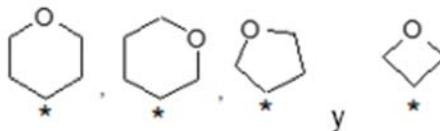
	A ^x	R ^{1x}	R ^{2x}	R ^{3x}	R ^{4x}	R ^{5x}	R ^{6x}
E-1	A ^a	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{6a}
E-2	A ^a	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{6a}
E-3	A ^a	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4c}	R ^{5a}	R ^{6a}
E-4	A ^a	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4d}	R ^{5a}	R ^{6a}
E-5	A ^a	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3c}	R ^{4e}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-6	A ^b	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{6a}
E-7	A ^b	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3c}	R ^{4e}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-8	A ^c	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-9	A ^c	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3c}	R ^{4e}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-10	A ^c	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3b}	R ^{4c}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-11	A ^c	R ^{1d}	R ^{2c}	R ^{3c}	R ^{4d}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-12	A ^c	R ^{1d}	R ^{2c}	R ^{3d}	R ^{4e}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-13	A ^c	R ^{1d}	R ^{2c}	R ^{3d}	R ^{4f}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-14	A ^c	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3b}	R ^{4c}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-15	A ^c	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3c}	R ^{4d}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-16	A ^c	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3c}	R ^{4f}	R ^{5d}	R ^{6d}
E-17	A ^c	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3d}	R ^{4e}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-18	A ^c	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3d}	R ^{4f}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-19	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-20	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5c}	R ^{6c}

(continuación)

E-21	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3c}	R ^{4d}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-22	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3c}	R ^{4d}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-23	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3c}	R ^{4e}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-24	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3c}	R ^{4e}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-25	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3d}	R ^{4e}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-26	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3d}	R ^{4e}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-27	A ^c	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3c}	-	R ^{5d}	R ^{6d}
E-28	A ^c	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3d}	-	R ^{5d}	R ^{6d}
E-29	A ^d	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3b}	R ^{4d}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-30	A ^d	R ^{1c}	R ^{2d}	R ^{3b}	R ^{4e}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-31	A ^d	R ^{1c}	R ^{2e}	R ^{3c}	R ^{4e}	R ^{5d}	R ^{6d}
E-32	A ^d	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3c}	-	R ^{5d}	R ^{6d}
E-33	A ^e	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3b}	R ^{4d}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-34	A ^e	R ^{1c}	R ^{2d}	R ^{3b}	R ^{4e}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-35	A ^e	R ^{1c}	R ^{2e}	R ^{3c}	R ^{4e}	R ^{5d}	R ^{6d}
E-36	A ^e	R ^{1c}	R ^{2f}	R ^{3b}	-	R ^{5b}	R ^{6b}
E-37	A ^e	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3c}	-	R ^{5c}	R ^{6c}
E-38	A ^e	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3c}	-	R ^{5d}	R ^{6d}
E-39	A ^e	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3d}	-	R ^{5d}	R ^{6d}

Por consiguiente, por ejemplo E-1 cubre compuestos de fórmula (I),

- 5 donde
A se selecciona del grupo A^a que consiste en



donde los grupos mencionados anteriormente están sustituidos con un R⁵ y un R⁶;

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

halógeno, alquil C₁₋₃- y cicloalquil C₃₋₆-

donde los grupos alquil C₁₋₃- y cicloalquil C₃₋₆- mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, NC- y HO-;

R² se selecciona del grupo de R^{2a} que consiste en

arilo y heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes R⁴;

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

H- y alquil C₁₋₃-,

donde los grupos alquilo C₁₋₃ mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno;

R⁴ se selecciona independientemente entre sí del grupo de R^{4b} que consiste en halógeno, alquil C₁₋₄- y alquil C₁₋₃-O-

donde los grupos alquil C₁₋₄- y alquil C₁₋₃-O- mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en HO- y F-;

R⁵ se selecciona del grupo R^{5a} que consiste en H-, halógeno, NC-, HO- y alquil C₁₋₃-,

donde el grupo alquil C₁₋₃- mencionado anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en HO- y F-

o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo O=;

R⁶ se selecciona del grupo de R^{6a} que consiste en H-, halógeno, NC-, HO- y alquil C₁₋₃-,

donde el grupo alquil C₁₋₃- mencionado anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en HO- y F-

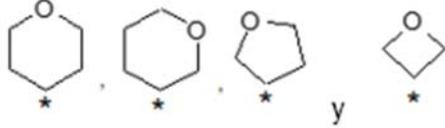
o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo O=;

5 o una sal de los mismos.

Por consiguiente, por ejemplo E-5 cubre compuestos de fórmula (I),

donde

10 A se selecciona del grupo A^a que consiste en



donde los grupos mencionados anteriormente están sustituidos con un R⁵ y un R⁶;

R² se selecciona del grupo de R^{2b} que consiste en quinolinilo, fenilo y piridinilo,

donde los grupos quinolina, fenilo y piridilo mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes R⁴;

R³ se selecciona del grupo de R^{3c} que consiste en H- y H₃C-;

R⁴ se selecciona independientemente entre sí del grupo de R^{4e} que consiste en F, Cl, F₃C-, F₃C-O- y H₃C-O-;

R⁵ se selecciona del grupo de R^{5b} que consiste en H-, HO- y alquil C₁₋₂-,

donde los grupos alquil C₁₋₂- mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 F-.

o R^5 y R^6 juntos forman un grupo $O=$;

R^6 se selecciona del grupo de R^{6b} que consiste en

$H-$ y alquil C_{1-2-} ,

donde los grupos alquil C_{1-2-} mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 F_- .

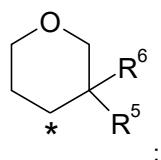
o R^5/R^6 juntos forman un grupo $O=$;

o una sal de los mismos.

5 Por consiguiente, por ejemplo E-39 cubre compuestos de fórmula (I),

donde

A se selecciona del grupo de A^e que consiste en

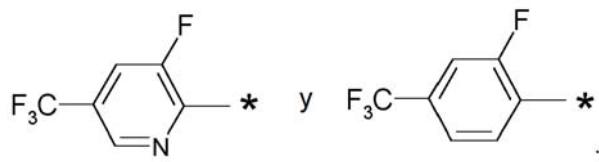


R^1 se selecciona del grupo de R^{1d} que consiste en

H_3C- y ciclopropil-;

10

R^2 se selecciona del grupo de R^{2f} que es



R^3 se selecciona del grupo de R^{3d} que es $H-$;

R^5 se selecciona del grupo de R^{5d} que es

HO^- ;

R^6 se selecciona del grupo de R^{6d} que consiste en

$H-$ y metil-;

o una sal de los mismos.

15

Son más preferidos los siguientes compuestos listados en la Tabla 2:

N.º	Estructura	N.º	Estructura
I		II	

(continuación)

N.º	Estructura	N.º	Estructura
III		IV	
V		VI	
VII		VIII	
IX		X	
XI		XII	
XIII		XIV	
XV		XVI	

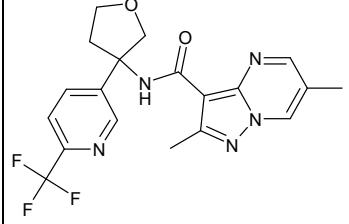
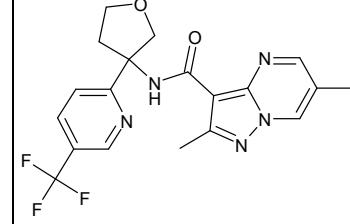
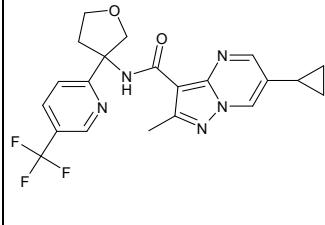
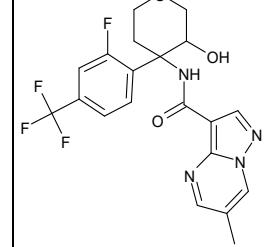
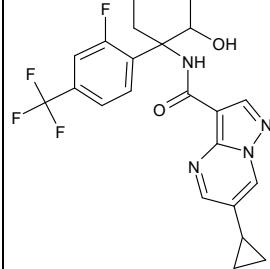
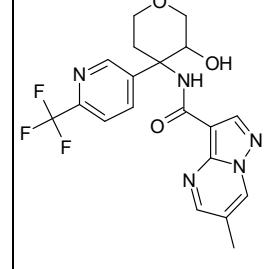
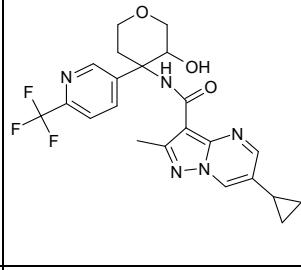
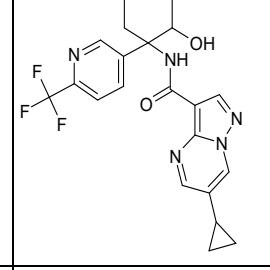
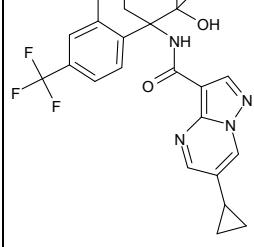
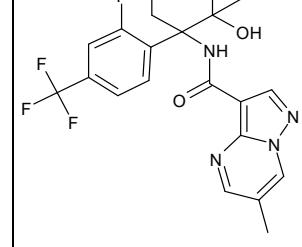
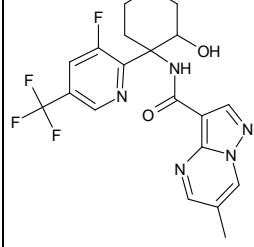
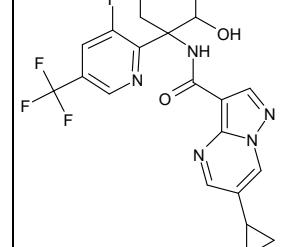
(continuación)

N.º	Estructura	N.º	Estructura
XVII		XVIII	
XIX		XX	
XXI		XXII	
XXIII		XXIV	
XXV		XXVI	
XXVII		XXVIII	

(continuación)

N.º	Estructura	N.º	Estructura
XXIX		XXX	
XXXI		XXXII	
XXXIII		XXXIV	
XXXV		XXXVI	
XXXVII		XXXVIII	
XXXIX		XL	
XLI		XLII	

(continuación)

N.º	Estructura	N.º	Estructura
XLIII		XLIV	
XLV		XLVI	
XLVII		XLVIII	
XLIX		L	
L I		L II	
L III		L IV	

(continuación)

N.º	Estructura	N.º	Estructura
LV		LVI	
LVII		LVIII	
LIX		LX	
LXI		LXII	
LXIII		LXIV	

(continuación)

N.º	Estructura	N.º	Estructura
LXV		LXVI	
LXVII		LXVIII	
LXIX		LXX	
LXXI		LXXII	
LXXIII		LXXIV	
LXXV		LXXVI	

(continuación)

N.º	Estructura	N.º	Estructura
LXXVII			

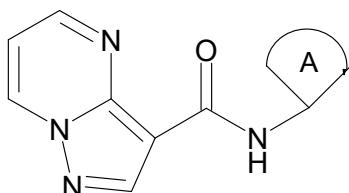
o las sales de los mismos.

Algunos términos usados anteriormente y en adelante para describir los compuestos según la invención se definirán ahora con mayor precisión.

A los términos no definidos específicamente en el presente documento se les debe dar los significados que les daría un experto en la técnica a la luz de la divulgación y el contexto. Sin embargo, como se usan en la memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se cumplen las siguientes convenciones.

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. En general, para los grupos que comprenden dos o más subgrupos, el último subgrupo mencionado es el punto de enlace del radical, por ejemplo, el sustituyente "arilalquil C₁₋₃" significa un grupo arilo que está unido a un grupo alquil C₁₋₃, el último de los cuales está unido a la molécula central o al grupo al que está enlazado el sustituyente.

Dentro de la presente invención, el término "molécula central" se define por la siguiente estructura:



En general, el sitio de enlace de un residuo dado a otro grupo será variable, es decir, cualquier átomo capaz, portador de hidrógenos reemplazables, dentro de este residuo puede ser el punto de conexión al grupo que se enlaza, a menos que se indique lo contrario.

En caso de que un compuesto de la presente invención se represente en forma de nombre químico y como fórmula, en caso de discrepancia, prevalecerá la fórmula.

Se puede usar un asterisco en las subfórmulas para indicar el enlace o el punto de enlace que está conectado a la molécula central, al resto de la molécula o al sustituyente al que está unido como se define.

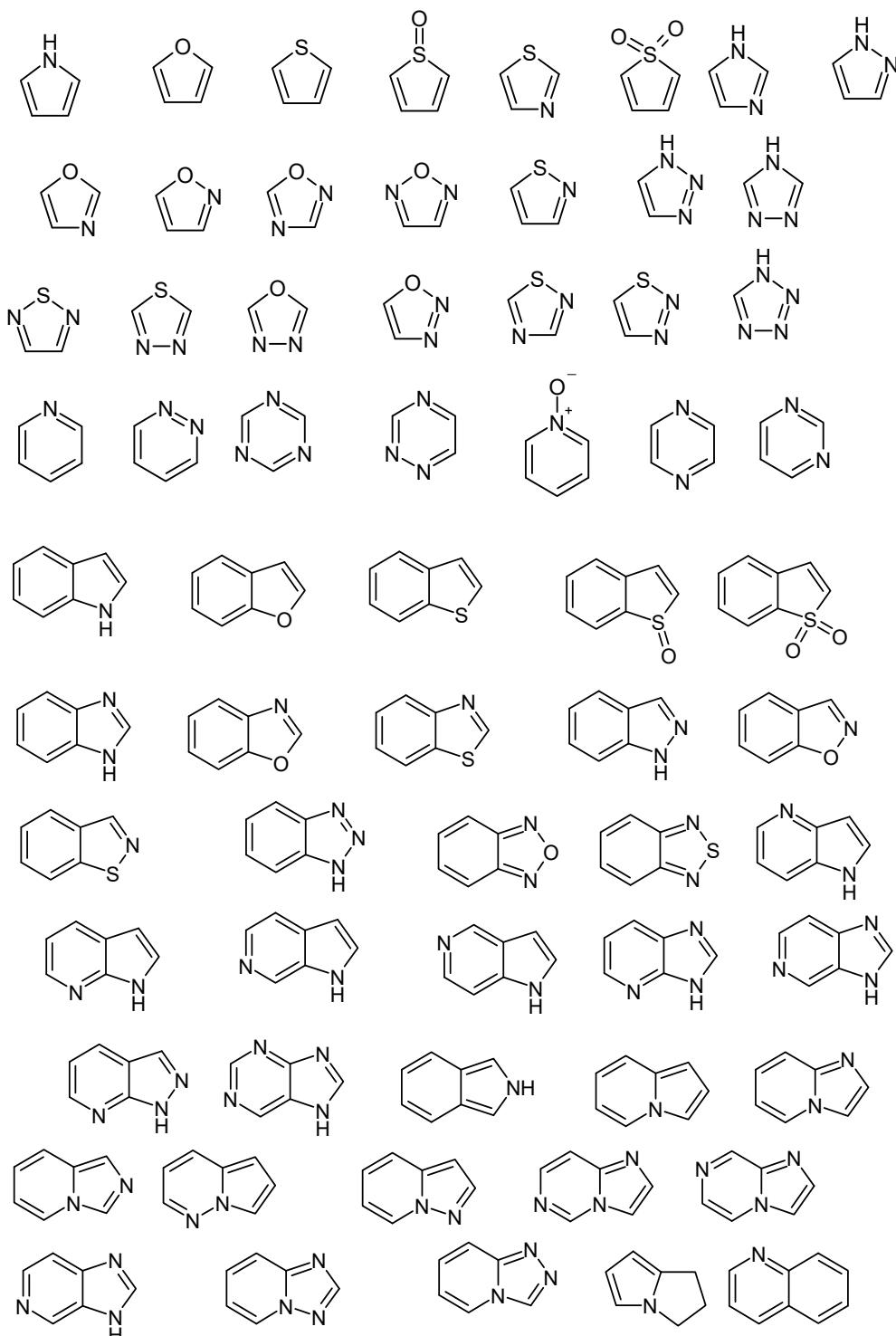
A menos que se indique específicamente, a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química o un nombre dado abarcará los tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y geométricos (p. ej., enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z) y racematos de los mismos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros o mezclas de cualquiera de las formas anteriores cuando existan tales isómeros y enantiómeros, así como sales, incluidas las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como por ejemplo hidratos que incluyen solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

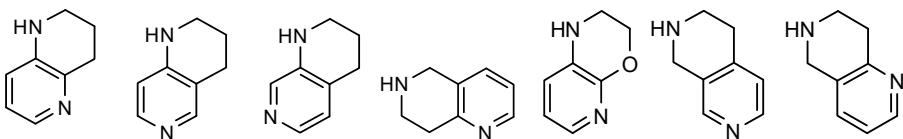
La expresión "farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, según el alcance del criterio médico sensato, son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, con una relación beneficio/riesgo acorde razonable.

- Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" o "sales fisiológicamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados donde se modifica el compuesto original haciendo sales de ácido o base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables o sales fisiológicamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; 5 sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Por ejemplo, tales sales incluyen sales de amonio, L-arginina, betaína, betetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina (2,2'-iminobis(etanol)), dietilamina, 2-(diethylamino)etanol, 2-aminoetanol, etilendiamina, N-etilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, hidróxido de sodio, trietanolamina (2,2',2"-nitritotri(ethanol)), trometamina, hidróxido de cinc, 10 ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido (+) canfo-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, 15 ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxoglutárico, ácido glicerofosfórico, glicina, ácido glicólico, ácido hexanoico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido laurico, lisina, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido galactárico, 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, 20 ácido palmítico, ácido pamoico (ácido embónico), ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido (-)-L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico. Se pueden formar otras sales farmacéuticamente aceptables con cationes de metales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc (véase también Pharmaceutical salts, Berge, SM et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19). 25
- Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir de un compuesto original que contiene un resto básico o ácido, a través de procedimientos químicos convencionales. En general, pueden prepararse tales sales mediante la reacción de las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico como éter, acetato de etilo, 30 etanol, isopropanol o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos.
- Las sales de otros ácidos además de los mencionados anteriormente que, por ejemplo, son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (p. ej., sales de trifluoroacetato) también comprenden parte de la invención. 35
- El término "sustituido" como se usa en el presente documento significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplaza por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia viable del átomo designado y que la sustitución resulte en un compuesto estable.
- El término "parcialmente insaturado", tal como se usa en el presente documento, significa que en el grupo o resto designado están presentes 1, 2 o más, preferiblemente 1 ó 2, dobles enlaces. Preferiblemente, como se usa en el presente documento, el término "parcialmente insaturado" no cubre grupos o restos completamente insaturados. 40
- El término "halógeno" generalmente denota flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). 45
- El término "alquilo C_{1-n}", donde n es un número entero de 2 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical, denota un radical hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de C. Por ejemplo, el término 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-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- y H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-. 50
- El término "cicloalquilo C_{3-n}", donde n es un número entero de 4 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical, denota un radical hidrocarburo cíclico, saturado no ramificado con 3 a n átomos de C. Por ejemplo, el término cicloalquilo C₃₋₇ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. 55
- El término "arilo", como se usa en el presente documento, ya sea solo o en combinación con otro radical, denota un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que puede fusionarse adicionalmente con un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado. Arilo incluye, pero sin limitación, fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, tetrahidronaftilo y dihidronaftilo.
- 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, donde r=0, 1 o 2, que consiste en 5 a 14 átomos en el anillo, donde al menos uno de los heteroátomos es parte de un anillo aromático. Se pretende que el término "heteroarilo" incluya todas las posibles formas isoméricas. 60
- En una realización, el término "heteroarilo" significa un sistema de anillo mono- o policíclico que contiene uno a tres 65

heteroátomos seleccionados de N, O o S(O)_r, donde r=0, 1 o 2, que consiste en 5 a 10 átomos en el anillo, donde al menos uno de los heteroátomos es parte de un anillo aromático.

- 5 Por tanto, el término "heteroarilo" incluye las siguientes estructuras ejemplares que no se representan como radicales ya que cada forma puede estar enlazada mediante un enlace covalente a cualquier átomo siempre que se mantengan las valencias apropiadas:





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.

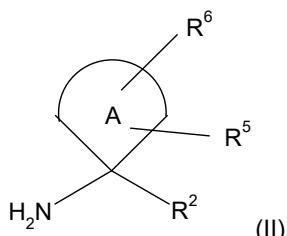
- 5 Los compuestos según la invención pueden obtenerse usando procedimientos de síntesis en principio conocidos. Preferiblemente, los compuestos se obtienen mediante los siguientes procedimientos según la invención que se describen con más detalle en adelante.

Preparación

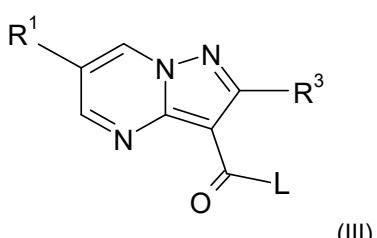
- 10 Los siguientes esquemas ilustrarán en general cómo fabricar los compuestos de la presente invención a modo de ejemplo. Los sustituyentes abreviados pueden ser como se definen anteriormente si no se definen de otra manera dentro del contexto de los esquemas.

- 15 El proceso de preparación puede comprender:

- a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



- 20 o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (III)

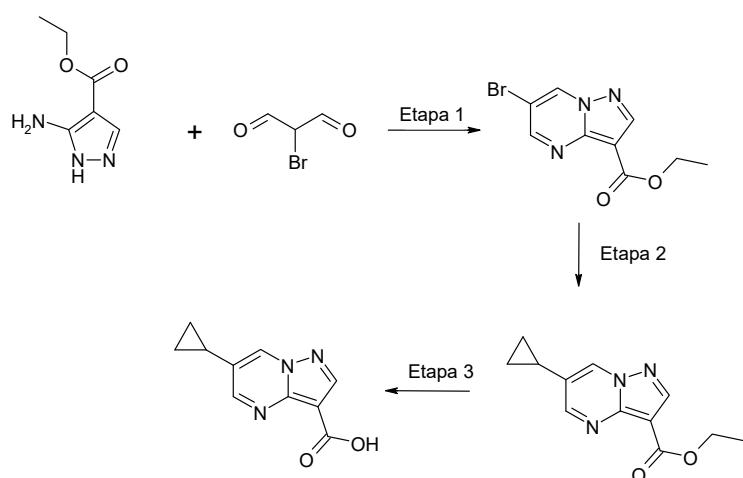


- 25 donde R¹, R², R³, R⁵, R⁶ y A son como se definen anteriormente y L es un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno (p. ej., cloro o bromo) o un grupo hidroxilo.

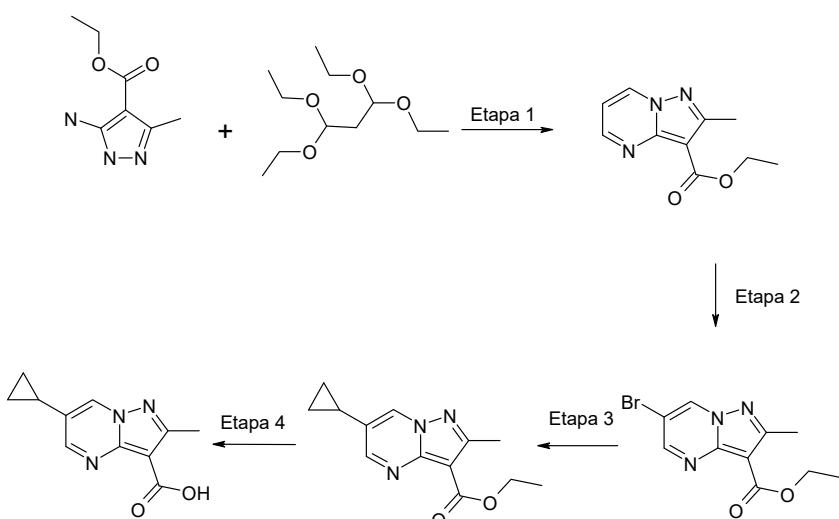
- 30 En caso de que L= halógeno, el proceso a) típicamente comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo o N,N-dimetilformamida en presencia de una base tal como TEA o DIPEA a temperatura ambiente.

- 35 En caso de que L= OH, el proceso a) típicamente comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en un disolvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida y en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (p. ej., HATU o TBTU)

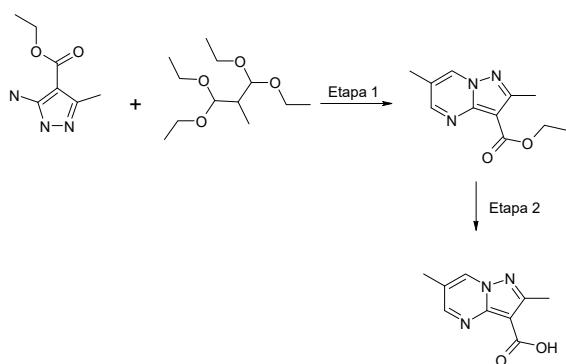
- 35 Los compuestos de fórmula (III) están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en los siguientes Esquemas, siguiendo procedimientos reseñados conocidos.

Esquema 1:

En el Esquema 1, la Etapa 1 típicamente implica la reacción de derivados de aminopirazol comercialmente disponibles con 2-bromomalonaldehído en presencia de ácido acético en un disolvente adecuado tal como EtOH con calentamiento. En la Etapa 2, el grupo ciclopropilo se introduce mediante una reacción catalizada por paladio de acoplamiento cruzado usando, por ejemplo, ciclopropiltrifluoroborato de potasio, un catalizador de paladio adecuado tal como acetato de paladio (II) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo como ligando en un disolvente apropiado tal como tolueno con calentamiento. En la Etapa 3, el éster etílico se hidroliza luego en condiciones básicas usando hidróxido de sodio o hidróxido de litio monohidrato en un disolvente apropiado tal como EtOH o una mezcla de THF/agua.

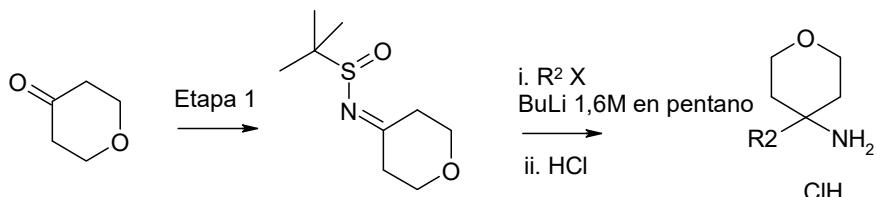
Esquema 2:

En el Esquema 2, la Etapa 1 típicamente implica la reacción del derivado de aminopirazol comercialmente disponible con 1,1,3,3,-tetraetoxipropano en presencia de ácido clorhídrico en un disolvente adecuado tal como EtOH con calentamiento. La bromación usando bromo en ácido acético como disolvente a temperatura ambiente proporciona el derivado de bromo y luego se introduce el grupo ciclopropilo como se describe en el Esquema 1.

Esquema 3:

En el Esquema 3, la Etapa 1 típicamente implica la reacción del derivado de aminopirazol comercialmente disponible con 1,1,3,3-tetraetoxi-2-metilpropano en presencia de ácido clorhídrico en un disolvente adecuado tal como EtOH con calentamiento. La hidrólisis básica proporciona el derivado de ácido carboxílico deseado

Los compuestos de fórmula (II) están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en los siguientes Esquemas.

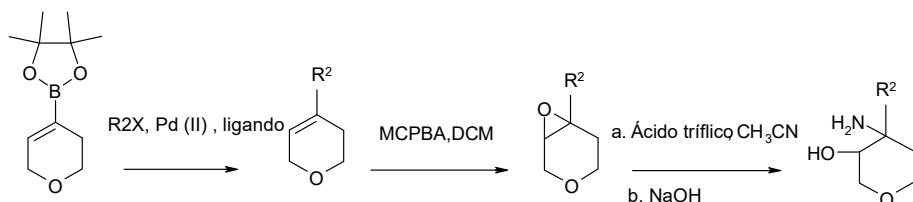
10 Esquema 4

En el Esquema 4, R² es arilo o heteroarilo

En el Esquema 4, Etapa 1, la cetona comercialmente disponible se convierte en la correspondiente 2-metilpropano-2-sulfínilimina usando etóxido de titanio (IV) y amida del ácido 2-metilpropano-2-sulfínico, como se describe en el documento WO 2005087751.

El intermedio obtenido se añade luego gota a gota a una solución previamente preparada de derivados de organolitio de los compuestos de halógeno apropiados (R²X, donde X es bromo o yodo) preparada usando, por ejemplo, una solución comercialmente disponible de terc-butillitio o n-butil-litio en hexano o pentano a baja temperatura (-75 °C) en un disolvente adecuado tal como tolueno o THF. La escisión de la amida sulfínica resultante por tratamiento con ácido tal como una solución 4 N de HCl en un disolvente adecuado tal como dioxano proporciona las aminas intermedias deseadas.

La síntesis descrita anteriormente se aplica también a los análogos con anillos de 5 y 4 miembros, a partir de ciclopantanona y oxetano-3-ona comercialmente disponibles.

30 Esquema 5

En el Esquema 5, R² es derivados de arilo.

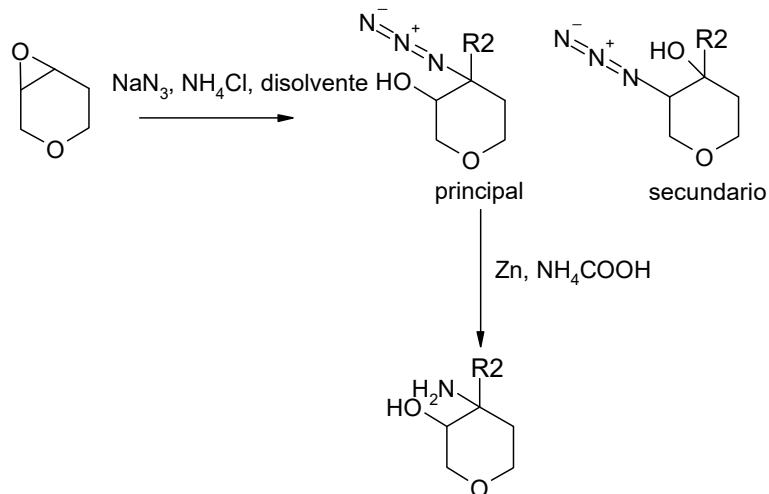
La Etapa 1 implica una reacción de Suzuki de acoplamiento cruzado con derivados de éster de pinacol o ácido borónico comercialmente disponibles y los derivados de halógeno apropiados (X = Br o I) usando, por ejemplo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicitrójinopalladio (II) como catalizador, carbonato de potasio como base en un disolvente apropiado tal como una mezcla de tolueno/agua con calentamiento. La etapa de epoxidación se realiza usando MCPBA como agente oxidante en DCM a temperatura ambiente. El intermedio aminoalcohol deseado se obtiene luego abriendo el epóxido con un procedimiento de Ritter modificado usando ácido trifluorometanosulfónico y acetonitrilo

seguido de hidrólisis básica del intermedio formado, en analogía con el procedimiento descrito en *Tetrahedron Asymmetry*, 1996, 5, 1501-1506.

La estereoquímica relativa de los aminoalcoholes descritos anteriormente se reseña en la Descripción experimental.

5

Esquema 6

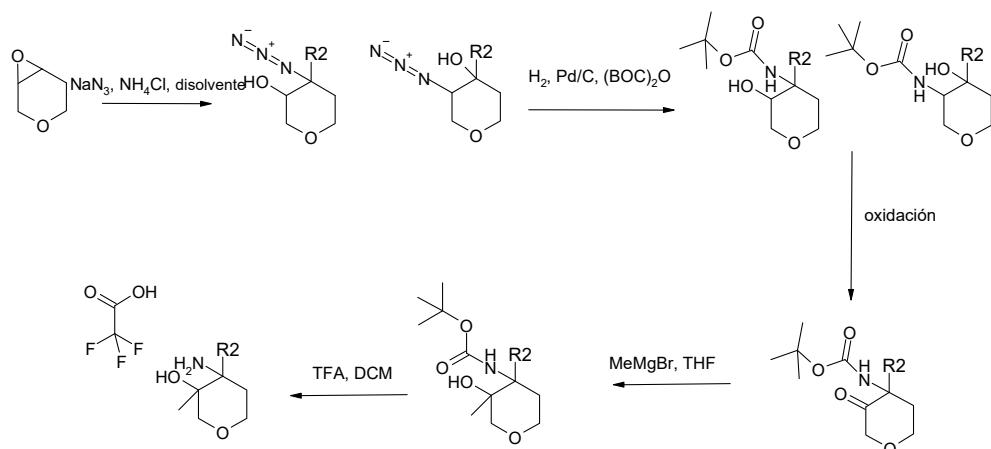


10 En el Esquema 6, R^2 es arilo o heteroarilo.

En el Esquema 6, la apertura del epóxido se realiza utilizando azida sódica en presencia de cloruro de amonio calentando en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida. Después de la separación de los dos regiosímeros (véase la parte experimental), el grupo azida se convierte luego en un grupo amino por reducción siguiendo un procedimiento reseñado bien conocido tal como, por ejemplo, usando formiato de zinc y amonio en un disolvente adecuado tal como metanol a temperatura ambiente.

La estereoquímica relativa de los aminoalcoholes descritos anteriormente se reseña en la Descripción experimental.

20 Esquema 7

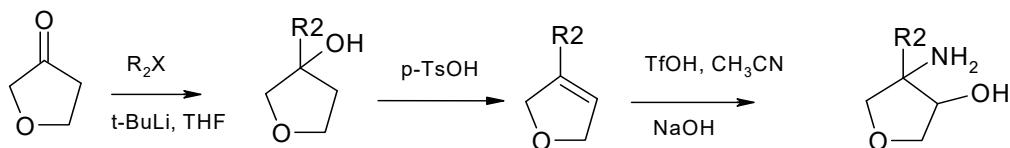


En el Esquema 7, R^2 es arilo o heteroarilo.

25 En el Esquema 7, la mezcla regiosomérica de intermedios de azida, obtenida siguiendo el enfoque descrito en el Esquema 6, se reduce en condiciones de hidrogenación catalítica, usando por ejemplo Pd/C en un disolvente adecuado tal como etanol y en presencia de dicarbonato de di-terc-butilo para obtener los derivados de aminoalcoholes protegidos. La oxidación a cetona se realiza usando peryodinano de Dess Martin en un disolvente adecuado tal como DCM a temperatura ambiente o usando el procedimiento de Swern. La formación de alcoholes terciarios se logra mediante la adición de cloruro de metilmagnesio al grupo carbonilo a baja temperatura (-20°C) en un disolvente adecuado tal como THF. La escisión del grupo protector Boc se realiza en condiciones ácidas usando, por ejemplo, ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como DCM a temperatura ambiente.

La relación regioisomérica de la apertura del epóxido y la estereoquímica relativa de los aminoalcoholes descritos anteriormente se reseñan en la Descripción experimental.

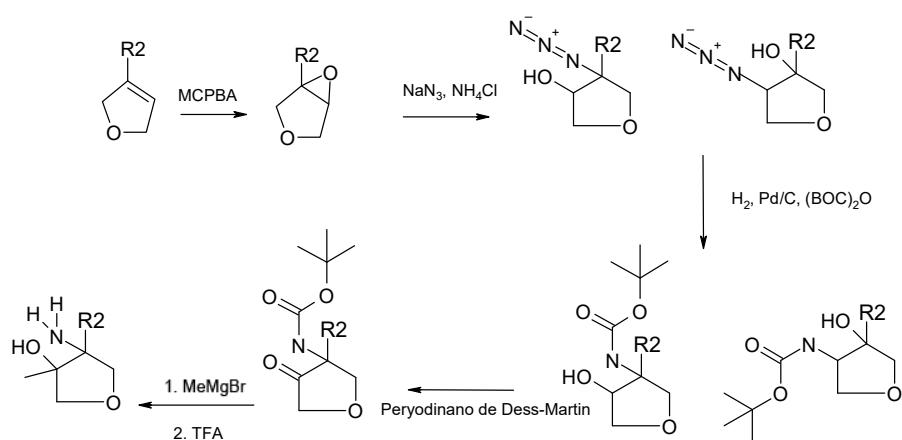
5 **Esquema 8**



En el Esquema 8, R^2 es arilo.

- 10 En el Esquema 8, los intermedios de tetrahidrofuran-3-ol- deseados se obtienen mediante la adición de los derivados de litio apropiados, preparados haciendo reaccionar compuestos de halógeno adecuados (R^2X , X= halógeno) con una solución comercialmente disponible de *terc*-butil-litio o *n*-butil-litio en hexano o pentano a baja temperatura (-75 °C) en un disolvente adecuado tal como tolueno o THF, al grupo carbonilo. El tratamiento con $p\text{TsOH}$ en tolueno a refljo proporciona los derivados de doble enlace que se transforman en los aminoalcoholes deseados siguiendo los enfoques descritos en el Esquema 5.
- 15 La estereoquímica relativa de los compuestos aminoalcoholes se reseña en la Descripción experimental.

20 **Esquema 9**



En el Esquema 9, R^2 es arilo o heteroarilo.

- 25 Los aminoalcoholes deseados se obtienen siguiendo los enfoques descritos anteriormente en los Esquemas 6 y 7.

La relación regioquímica de la apertura del epóxido y la estereoquímica relativa de los compuestos aminoalcoholes se reseña en la Descripción experimental.

30 **Ejemplos biológicos**

Efecto in vitro:

- 35 El efecto *in vitro* de los compuestos activos de la invención se puede mostrar con los siguientes ensayos biológicos.

- a) Ensayo de fosfodiesterasa (PDE) 2A y 10 con sustrato fluorescente

Principio de ensayo:

- 40 La reacción de PDE escinde AMPc a AMP. Para medir la actividad enzimática se usó el sistema IMAP (Molecular Device) que usa polarización de fluorescencia (FP) como principio de detección. Se usó un AMPc marcado con fluorescencia como sustrato para la reacción, generando un AMP marcado. El AMP fluorescente se une específicamente a las nanopartículas grandes basadas en M(III), lo que reduce la velocidad de rotación del sustrato y, por tanto, aumenta su polarización.

Procedimiento detallado:

La inhibición de la actividad de la enzima PDE 2A o 10 se valoró usando el sustrato marcado con fluorescencia IMAP-fosfodiesterasa-AMPc (Molecular Devices, N.º de pedido R7506), IMAP TR-FRET screening express (Molecular Devices, N.º de pedido R8160), el componente TR-FRET no se usará) y la proteína PDE 2A o PDE10 expresada tras

- 5 infección por baculovirus en células SF9. Las células se incubaron después de la infección durante ~3 días y la producción de proteína fue confirmada por transferencia Western. Las células se recogieron por centrifugación y el sedimento se congeló en nitrógeno líquido antes de resuspenderlo en PBS que contenía 1 % de Triton X-100 e inhibidores de proteasa. Después de 45 min de incubación en hielo, los restos celulares se retiraron por centrifugación (13.000 rpm, 30 min). Dado que las células SF 9 no expresan enzimas que hidrolizan AMPc en gran medida, no fue necesaria una purificación adicional de la proteína.

10 Todas las reacciones se realizaron en placas de 384 pocillos, Optiplates negras Perkin Elmer y tampón de reacción IMAP con Tween20 al 0,1 % (componente del kit)

- 15 Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO. Con una etapa de dilución intermedia con tampón de reacción, la concentración de DMSO se redujo para lograr 1 % de DMSO en la reacción de ensayo. La configuración del ensayo comenzó con 10 µl de enzima (~10 ng/pocillo, dependiendo del lote de preparación) y 5 µl de compuesto, la reacción se inició mediante la adición de 5 µl de AMPc marcado (30 nM, concentración final), se mezcló inmediatamente durante 15 segundos en un Mixmate de Eppendorf (2000 rpm) seguido de una incubación a temperatura ambiente durante 90

20 minutos en la oscuridad. La reacción se detiene añadiendo 60 µl de tampón de unión para FP/AMPc (componente del kit). Después de al menos 90 min de incubación adicional (temperatura ambiente, oscuridad), el ensayo se midió a 485 nm de excitación/525 nm de emisión en un lector Multilabel de Envision (PerkinElmer).

25 Cada placa de ensayo contenía pocillos con controles de vehículo (1 % de DMSO) para la medición de la reacción no inhibida (=100 % de control) y pocillos sin enzima como controles de 0 %.

30 El análisis de los datos se realizó mediante el cálculo del porcentaje de inhibición en presencia del compuesto de prueba en comparación con las muestras de control del vehículo (100 % de control, sin inhibición) y un control bajo (0 % de control, sin enzima).

35 Los valores de CI₅₀ se calculan con Assay Explorer u otro software adecuado basado en el ajuste de curvas de los resultados de al menos 8 concentraciones de compuestos diferentes. Las concentraciones del compuesto pueden variar según el intervalo necesario, pero típicamente cubren el intervalo entre 10 µM y 0,1 pM.

35 Tabla 3a: Actividad de PDE2A de los ejemplos (Ej) compilados en la parte experimental, basada en el ensayo descrito anteriormente (fluorescencia IMAP).

Ej.	PDE2 CI ₅₀ [nM]						
1	14	27	534	53	100	81b	149
2	22	28	834	54	12	82a	1,2
3	266	29	661	55	21	82b	40
4	48	30	12	56	229	83a	5,9
5	258	31	30	57	103	83b	1820
6	199	32	67	58	14	84a	120
7	77	33	83	59	60	84b	2790
8	69	34	27	60	22	85a	130
9	117	35	31	61	19	86a	3,9
10	80	36	180	62	127	86b	2550
11	297	37	192	63	124	87a	1000
12	1650	38	331	64	496	87b	184
13	359	39	568	65	30	88a	32
14	456	40	84	66	25	88b	3030
15	746	41	291	67	50	89a	1000
16	537	42	130	68	24	90a	200
17	39	43	359	69	1740	90b	14
18	129	44	840	70	1250	91a	63
19	519	45	239	71	13	91b	1590
20	172	46	5,7	72	122	92a	93
21	74	47	240	73	1142	92b	712
22	119	48	1,35	74	2530	93a	11
23	232	49	70	75	42	93b	1520

(continuación)

24	754	50	596	80b	75		
25	88	51	59	80a	313		
26	174	52	231	81a	3,4		

Tabla 3b: Actividad de PDE10 de los ejemplos (Ej) compilados en la parte experimental, basada en el ensayo descrito anteriormente (fluorescencia IMAP).

5

Ej.	PDE10 Cl ₅₀ [nM]	Ej.	PDE10 Cl ₅₀ [nM]	Ej.	PDE10 Cl ₅₀ [nM]	Ej.	PDE10 Cl ₅₀ [nM]
1	10100	27	>10000	53	>10000	81b	>10000
2	>10000	28	>10000	54	9670	82a	>10000
3	>10000	29	5930	55	>10000	82b	8461
4	550	30	>10000	56	>10000	83a	>10000
5	12200	31	>10000	57	>10000	83b	>10000
6	>10000	32	>10000	58	>10000	84a	>10000
7	9110	33	>10000	59	>10000	84b	>10000
8	>10000	34	10800	60	>10000	85a	>10000
9	>10000	35	>10000	61	6650	86a	>10000
10	9820	36	>10000	62	7160	86b	9940
11	1470	37	>10000	63	>10000	87a	>10000
12	>10000	38	6710	64	>10000	87b	>10000
13	9910	39	>10000	65	9760	88a	7560
14	8430	40	5730	66	>10000	88b	>10000
15	>10000	41	7950	67	>10000	89a	>10000
16	>10000	42	5590	68	>10000	90a	8590
17	6940	43	6860	69	>10000	90b	7350
18	8630	44	9680	70	>10000	91a	7700
19	>10000	45	7850	71	>10000	91b	5670
20	>10000	46	>10000	72	>10000	92a	>10000
21	>10000	47	>10000	73	>10000	92b	>10000
22	9920	48	6620	74	>10000	93a	>10000
23	>10000	49	>10000	75	>10000	93b	>10000
24	>10000	50	>10000	80b	5280		
25	9070	51	9040	80a	7760		
26	>10000	52	>10000	81a	>10000		

Efecto in vivo:**Experimentos con animales y análisis de muestras (LCR):**

10 Los compuestos de prueba se administraron a animales (rata) por diferentes vías a dosis de 10,0 o 5 µmol/kg, (tanto oral como intravenosa). Las muestras de LCR se recogieron cuidadosamente mediante punción de la cisterna magna bajo anestesia. Inmediatamente después de la toma de muestras de LCR, se extrajo sangre mediante punción cardíaca y se diseccionaron los cerebros. La sangre se recogió en Microvettes recubiertas con EDTA y el plasma se preparó por centrifugación. La concentración de los compuestos de prueba en plasma, LCR o homogeneizado de cerebro se determinó usando HPLC-MS-MS.

15

Tabla 4 : Concentración en plasma, cerebro y LCR

Ej.	Tiempo(*) (h)	conc. plasma (nmol/l)	en cerebro (nmol/l)	c(cerebro)/ c(plasma)	conc. en LCR (nmol/l)	c(LCR)/ c(plasma)
1	0,5	243	471	1,96	11	0,04
21	0,5	1210	1320	1,17	106	0,09
25	0,5	1040	957	0,92	111	0,12
81a	0,5	2460	1070	0,42	261	0,10
82a	0,5	3320	1180	0,36	157	0,05
83a	0,5	794	449	0,6	61	0,08

(*) Tiempo entre la administración y el muestreo de LCR

Para los expertos en la técnica es evidente a partir de los resultados experimentales mostrados anteriormente que los compuestos de la presente invención no sólo son potentes inhibidores de la fosfodiesterasa 2 sino que también 5 alcanzan altas concentraciones en LCR y relaciones adecuadas de LCR a plasma.

Unión a proteínas plasmáticas (Determinación de la unión a proteínas plasmáticas humanas y de rata con diálisis de equilibrio)

- 10 Esta técnica de diálisis de equilibrio (DE) se usa para determinar la unión fraccional aproximada *in vitro* de los compuestos de prueba a proteínas plasmáticas humanas y de rata.

Se usan celdas de diálisis Dianorm Teflon (micro 0,2). Cada célula consiste en una cámara donante y una aceptora, separadas por una membrana semipermeable ultrafina con un corte de peso molecular de 5 kDa.

- 15 Las soluciones madre para cada compuesto de prueba se preparan en DMSO a 1 mM y se diluyen hasta una concentración final de 1,0 µM. Las soluciones de diálisis subsiguientes se preparan en plasma humano y de rata combinado (con NaEDTA)

- 20 Se dispensan alícuotas de 200 µl de tampón de diálisis (fosfato de potasio 100 mM, pH 7,4) en la cámara de tampón. Se dispensan alícuotas de 200 µl de solución de diálisis del compuesto de prueba en las cámaras de plasma. La incubación se lleva a cabo durante 2 horas bajo rotación a 37 °C.

- 25 Al final del período de diálisis, el dializado se transfiere a tubos de reacción. Los tubos para la fracción tampón contienen 0,2 ml de acetonitrilo/agua (80/20). Se transfieren alícuotas de 25 µl del dializado de plasma a placas de pocillos profundos y se mezclan con 25 µl de acetonitrilo/agua (80/20), 25 µl de tampón, 25 µl de solución de calibración y 25 µl de solución de patrón interno. La precipitación de proteínas se realiza mediante la adición de 200 µl de acetonitrilo.

- 30 Se transfieren alícuotas de 50 µl del dializado de tampón a placas de pocillos profundos y se mezclan con 25 µl de plasma de blanco, 25 µl de solución de patrón interno y 200 µl de acetonitrilo.

Las muestras se miden en HPLC-MS/MS-Systems y se evalúan con Analyst-Software.

- 35 El porcentaje unido se calcula con la fórmula: %unido = (concentración en plasma - concentración en tampón/concentración en plasma) X 100 y el % libre se calcula como la diferencia.

Tabla 4 : UPP (Unión a proteínas plasmáticas) de compuestos de la presente invención en plasma humano y de rata.

EJ	% DE UNIÓN EN UPP HUMANAS	% DE UNIÓN EN UPP DE RATA	EJ	% DE UNIÓN EN UPP HUMANAS	% DE UNIÓN EN UPP DE RATA
2	91,5	94,7	70	79,4	-
1	96	96,8	71	81,1	-
31	95,3	97,6	51	46,9	-
35	92,4	93,7	53	81,7	-
37	94,4	93,50	88b	44,2	-
17	91,4	90,7	82a	78,7	86,5
25	75,4	83,1	81a	63,0	74,3
21	83,8	87,2	46	67,1	68,7
3	84,3	-	81b	65,3	66,2
68	84,4	-	83a	84,4	82,2
69	90,7	-	86a	89,5	93,5

Para los expertos en la técnica es evidente a partir de los resultados experimentales mostrados anteriormente que los compuestos de la presente invención no solo son potentes inhibidores de la fosfodiesterasa 2 sino que también tienen una baja unión a proteínas plasmáticas.

5 **Valoración del flujo de salida en células renales caninas Madin-Darby transfectadas con el gen MDR1 humano (ensayo MDCK)**

10 Los coeficientes de permeabilidad aparente (PE) de los compuestos a través de las monocapas de células MDCK-MDR1 se miden (pH 7,4, 37 °C) en dirección de transporte de apical a basal (AB) y de basal a apical (BA). La permeabilidad AB (PEAB) representa la absorción del fármaco desde la sangre hacia el cerebro y la permeabilidad BA (PEBA) el flujo de salida del fármaco desde el cerebro hacia la sangre a través de la permeabilidad pasiva así como los mecanismos de transporte activo mediados por transportadores de flujo de salida y captación que se expresan en las células MDCK-MDR1, predominantemente por la MDR1 P-gp humana sobreexpresada. Los 15 compuestos se asignan a clases de permeabilidad/absorción por comparación de las permeabilidades AB con las permeabilidades AB de compuestos de referencia con permeabilidad in vitro y absorción oral conocidas en seres humanos. Las permeabilidades idénticas o similares en ambas direcciones de transporte indican permeabilidad pasiva, la permeabilidad vectorial apunta a mecanismos de transporte activo adicionales. Una PEBA más alta que la PEAB indica la implicación del flujo de salida activa mediado por MDR1 P-gp. El transporte activo es saturable en 20 función de la concentración.

25 Se siembran células MDCK-MDR1 (1-2 x 10e5 células/1 cm² de área) en insertos de filtro (polícarbonato Transwell Costar o filtros de PET, tamaño de poro de 0,4 µm) y se cultivan (DMEM) durante 7 días. Posteriormente, la expresión de MDR1 se potencia cultivando las células con butirato de sodio 5 mM en medio completo durante 2 días. Los 30 compuestos se disuelven en un disolvente apropiado (como DMSO, soluciones madre 1-20 mM). Las soluciones madre se diluyen con tampón HTP-4 (NaCl 128,13 mM, KCl 5,36 mM, MgSO₄ 1 mM, CaCl₂ 1,8 mM, NaHCO₃ 4,17 mM, Na₂HPO₄ x 7 H₂O 1,19 mM, NaH₂PO₄ x H₂O 0,41 mM, HEPES 15 mM, glucosa 20 mM, 0,25 % de BSA, pH 7,4) para preparar las soluciones de transporte (compuesto 0,1-300 µM, DMSO final <= 0,5 %). La solución de transporte (TL) 35 se aplica al lado donante apical o basolateral para medir la permeabilidad A-B o B-A (3 repeticiones de filtro), respectivamente. El lado del receptor contiene el mismo tampón que el lado del donante. Las muestras se recogen al principio y al final del experimento del donante y a diversos intervalos de tiempo de hasta 2 horas también del lado del receptor para la medición de la concentración por HPLC-MS/MS o conteo de centelleo. Los volúmenes de receptor muestreados se reemplazan por solución de receptor fresca. La relación de flujo de salida se calcula dividiendo los valores de Papp (b-a) entre los valores de Papp (a-b).

35 Tabla 5 : Papp (PEBA) y flujo de salida de los compuestos de la presente invención

Ej.	Media de Papp (a-b) [10 ⁻⁶ cm/s]	Relación de flujo de salida	Ej.	Media de Papp (a-b) [10 ⁻⁶ cm/s]	Relación de flujo de salida
1	78	0,6	53	15	1,8
2	84	0,6	82a	59	1,0
37	86	0,5	51	11	5,0
17	85	0,6	81a	60	1,4
25	100	0,8	46	60	1,4
21	94	0,6	81b	64	1,2
3	97	0,7	83a	34	1,4
69	25	1,3	84a	31	2,2
70	20	2,1	84b	23	2,2
71	23	1,9			

40 Para los expertos en la técnica es evidente a partir de los resultados experimentales mostrados anteriormente que los compuestos de la presente invención no sólo son potentes inhibidores de la fosfodiesterasa 2 sino que también tienen una buena permeabilidad de membrana y un flujo de salida in vitro de bajo a moderado.

Estabilidad metabólica

45 La estabilidad metabólica de los compuestos según la invención se ha investigado como sigue:

La degradación metabólica del compuesto de prueba se ensayó a 37 °C con

microsomas hepáticos combinados de diversas especies. El volumen de incubación final de 100 µl por punto temporal contiene tampón TRIS pH 7,6 a temperatura ambiente (0,1 M), cloruro de magnesio (5 mM), proteína microsomal (1 mg/ml para seres humanos y perros, 0,5 mg/ml para otras especies) y el compuesto de prueba a una concentración final de 1 µM. Siguiendo un breve período de preincubación a 37 °C, las reacciones se iniciaron mediante la adición de betanicotinamida adenina dinucleótido fosfato, en forma reducida (NADPH, 1 mM), y se terminaron transfiriendo una alícuota al disolvente después de diferentes puntos temporales. Después de centrifugación (10000 g, 5 min), se analizó una alícuota del sobrenadante por LC10 MS/MS por la cantidad de compuesto original. La vida media se determinó mediante la pendiente de la gráfica semilogarítmica del perfil de concentración-tiempo.

Tabla 4: Estabilidad de los compuestos de la presente invención en microsomas hepáticos humanos.

Ej.	Semivida t _{1/2} [min] humana	Ej.	Semivida t _{1/2} [min] humana
1	>130	71	>130
2	120	51	>130
37	>130	53	120
17	>130	88b	>130
25	>130	82a	>130
21	>130	81a	>130
3	72	46	>130
68	>130	81b	>130
69	53	83a	>130
70	63	86a	>130

Para los expertos en la técnica es evidente a partir de los resultados experimentales mostrados anteriormente que los compuestos de la presente invención no solo son potentes inhibidores de la fosfodiesterasa 2 sino que también tienen una buena estabilidad metabólica.

En vista de su capacidad para inhibir la actividad de la fosfodiesterasa 2 y sus propiedades farmacocinéticas ventajosas, los compuestos de fórmula general (I) según la invención, o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, son adecuados para el tratamiento y/o tratamiento preventivo de todas aquellas enfermedades o afecciones que pueden verse influenciadas por la inhibición de la hiperactividad de la PDE2 y/o el hipofuncionamiento de AMPc y/o GMPc. Por lo tanto, los compuestos según la invención, incluidas las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, son particularmente adecuados para la prevención y/o tratamiento de enfermedades, particularmente (1) trastornos que comprenden el síntoma de deficiencia cognitiva; (2) trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos, demencia; (3) retraso mental; (4) trastornos afectivos del estado de ánimo; (5) trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos, incluidos los trastornos de ansiedad; (6) trastornos del comportamiento y emocionales que suelen aparecer en la infancia y la adolescencia, síndrome de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), incluidos los trastornos del espectro autista; (7) trastornos del desarrollo psicológico, trastornos del desarrollo de las habilidades escolares; (8) esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; (9) trastornos de la personalidad y el comportamiento de los adultos; (10) trastornos mentales y del comportamiento por uso de sustancias psicoactivas; (11) trastornos extrapiramidales y del movimiento; (12) trastornos episódicos y paroxísticos, epilepsia; (13) atrofias sistémicas que afectan principalmente al sistema nervioso central, ataxia; (14) síndromes de comportamiento asociados con alteraciones fisiológicas y factores físicos; (15) disfunción sexual que comprende deseo sexual excesivo; (16) trastornos factios; (17) trastornos obsesivo-compulsivos; (18) depresión; (19) síntomas neuropsiquiátricos (p. ej., síntomas depresivos en la enfermedad de Alzheimer); (20) demencia mixta; (21) deficiencia cognitiva en el trastorno esquizoafectivo; (22) deficiencia cognitiva en el trastorno bipolar y (23) deficiencia cognitiva en el trastorno depresivo mayor.

Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento, mejora y/o prevención de la deficiencia cognitiva relacionada con la percepción, la concentración, la cognición, el aprendizaje, la atención o la

memoria.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar para mejorar el tratamiento y/o prevención de la deficiencia cognitiva relacionada con deficiencias de aprendizaje y memoria asociados con la edad, pérdidas de memoria asociadas con la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, demencia que ocurre después de un accidente cerebrovascular (demencia posterior a accidente cerebrovascular), demencia postraumática, deficiencias generales de concentración, deficiencias de concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales, incluido el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrópica (ELA), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff.

Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de trastornos del dolor, incluidos, pero sin limitación, dolor inflamatorio, neuropático y osteoartítico.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de trastornos del sueño, trastorno bipolar, síndrome metabólico, obesidad, diabetes sacarina, hiperglucemia, dislipidemia, intolerancia a la glucosa o una enfermedad de los testículos, cerebro, intestino delgado, músculo esquelético, corazón, pulmón, timo o bazo.

Preferiblemente, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y para el tratamiento de la esquizofrenia.

Más preferiblemente, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer y para el tratamiento de la deficiencia cognitiva asociada con la esquizofrenia.

En particular, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer prodromica y de leve a moderada y para el tratamiento de la deficiencia cognitiva asociada con la esquizofrenia y el tratamiento sintomático de la deficiencia cognitiva asociada con la esquizofrenia.

En otro aspecto de la presente invención, la presente invención se refiere a procedimientos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente, cuyo procedimiento comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I), o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a un ser humano.

El intervalo de dosis de los compuestos de fórmula general (I) aplicables al día es habitualmente de 0,1 a 1000 mg, preferentemente de 1 a 500 mg por vía oral, administrados en cada caso de 1 a 4 veces al día.

Cada unidad de dosificación puede contener convenientemente de 0,1 a 500 mg, preferiblemente de 1 a 100 mg.

La cantidad farmacéuticamente eficaz real o la dosificación terapéutica dependerán, por supuesto, de factores conocidos por los expertos en la técnica, tales como la edad y el peso del paciente, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad. En cualquier caso, la combinación se administrará en dosificaciones y de una manera que permita suministrar una cantidad farmacéuticamente eficaz en función del estado único del paciente.

Las preparaciones adecuadas para administrar los compuestos de fórmula I, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, pastillas, pastillas para chupar, soluciones, jarabes, elixires, sobres, inyectables, inhalantes y polvos. El contenido de los compuestos farmacéuticamente activos debe estar en el intervalo de 0,1 a 95 % en peso, preferiblemente de 5,0 a 90 % en peso de la composición en total.

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

Para este fin, los compuestos de fórmula I preparados según la invención pueden formularse, opcionalmente junto con otras sustancias activas, junto con uno o más portadores y/o diluyentes inertes convencionales, p. ej., con almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, polivinilpirrolidona, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propileneglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas tales como grasas duras o mezclas adecuadas de los mismos.

Los compuestos según la invención también se pueden usar junto con otras sustancias activas, en particular para el

tratamiento y/o prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente. Otras sustancias activas que son adecuadas para tales combinaciones incluyen, por ejemplo, inhibidores de BACE; inhibidores de la agregación de amiloide (p. ej., ELND-005); sustancias neuroprotectoras de acción directa o indirecta y/o modificadoras de la enfermedad; antioxidantes (p. ej., vitamina E o ginkolida); sustancias antiinflamatorias (p. ej., inhibidores de Cox, AINE 5 que tienen adicional o exclusivamente propiedades reductoras de Abeta); inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas); inhibidores de la acetilcolinesterasa (p. ej., donepezilo, rivastigmina, tacrina, galantamina); antagonistas de los receptores de NMDA (p. ej., memantina); agonistas del receptor AMPA; moduladores positivos del receptor AMPA, AMPAquinas, 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 10 (p. ej., mesilato de ibutamoren y capromorelina); antagonistas o agonistas inversos del receptor CB-1; antibióticos (p. ej., minociclina o rifampicina); Inhibidores de PDE2, PDE4, PDE5, PDE9, PDE10, agonistas inversos del receptor GABAA, antagonistas del receptor GABAA, agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos del receptor nicotínico, agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos del receptor nicotínico alfa4beta2, agonistas o 15 agonistas parciales o moduladores positivos del receptor nicotínico alfa7; antagonistas de la histamina H3, agonistas o agonistas parciales de 5HT-4, antagonistas de 5HT-6, antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa2, antagonistas del calcio, agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos de los receptores muscarínicos M1, antagonistas de los receptores muscarínicos M2, antagonistas de los receptores muscarínicos M4, moduladores 20 positivos del receptor de glutamato metabotrópico 5, inhibidores del transportador de glicina 1, antidepresivos, tales como citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina y trazodona; ansiolíticos, tales como lorazepam y oxazepam; antipsicóticos, tales como aripiprazol, clozapina, haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona, y otras 25 sustancias que modulan los receptores o enzimas de manera tal que aumenta la eficacia y/o seguridad de los compuestos según la invención y/o se reducen los efectos secundarios no deseados. Los compuestos según la invención también se pueden usar en combinación con inmunoterapias (p. ej., inmunización activa con Abeta o partes de la misma o inmunización pasiva con anticuerpos o nanocuerpos anti-Abeta humanizados) para el tratamiento de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

La dosificación para los miembros combinados mencionados anteriormente es provechosamente fr 1/5 de la dosis más baja normalmente recomendada hasta 1/1 de la dosis normalmente recomendada.

30 Por lo tanto, en otro aspecto, esta invención se relaciona con el uso de un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo combinado con al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como un miembro de combinación, para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que pueden verse afectadas por inhibidores de la fosfodiesterasa 2. Se trata preferiblemente de patologías relacionadas con la hiperactividad de la PDE2 y/o el 35 hipofuncionamiento de AMPc y/o GMPc, particularmente una de las enfermedades o afecciones enumeradas anteriormente, lo más particularmente la enfermedad de Alzheimer prodrómica y de leve a moderada y la deficiencia cognitiva asociada con la esquizofrenia.

40 El uso del compuesto según la invención en combinación con otra sustancia activa puede tener lugar simultáneamente o escalonadamente, pero particularmente en un espacio de tiempo corto. Si se administran simultáneamente, las dos sustancias activas se dan juntos al paciente; mientras que si se usan en tiempos escalonados las dos sustancias activas se dan al paciente en un plazo inferior o igual a 12 horas, pero particularmente inferior o igual a 6 horas.

45 En consecuencia, en otro aspecto, esta invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como miembros de combinación, opcionalmente junto con uno o más portadores y/o diluyentes inertes.

50 El compuesto según la invención puede estar tanto presente en una formulación, por ejemplo, un comprimido o cápsula, como por separado en dos formulaciones idénticas o diferentes, por ejemplo, como el llamado kit de piezas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención sin limitar su alcance.

55 Fabricación de productos químicos

Abreviaturas:

60	ACN	acetonitrilo
	APCI	Ionización química a presión atmosférica
	d	día
	Cy	ciclohexano
	DCM	dclorometano
65	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMF	dimetilformamida

	ESI	ionización por electropulverización (en MS)
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Exp.	Ejemplo
5	GC	cromatografía de gases
	GC-MS	cromatografía de gases acoplada con espectrometría de masas
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N' tetrametiluronio
	HCl	ácido clorhídrico
10	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	HPLC-MS	cromatografía líquida de alta resolución acoplada con espectrometría de masas
	LC	cromatografía líquida
	LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	M	molar (mol/l)
15	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	MS	espectrometría de masas
	NaOH	hidróxido de sodio
	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
20	NOE	efecto Overhauser nuclear
	PE	éter de petróleo
	Ta	temperatura ambiente
	T _r	tiempo de retención (en HPLC)
	HATU	hexafluorofosfato de 3Óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
25	TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	TEA	trietilamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
30	UPLC-MS	cromatografía líquida de ultraalta resolución-espectrometría de masas

Procedimientos analíticos:**UPLC-MS, HPLC-MS, LC-MS:**

35	<u>Procedimiento 1:</u>																													
	Instrumento: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, MSQ cuadrupolo simple																													
	Columna: Synergi Hydro RP100A, 2,5 µm, 3 x 50 mm																													
40	Fase móvil: A = 90 % de H ₂ O + 10 % de CH ₃ CN + NH ₄ COOH 10 mM																													
	B = 90 % de CH ₃ CN + 10 % de H ₂ O + NH ₄ COOH 10 Mm																													
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo en min:</th> <th>% de A</th> <th>% de B</th> <th>Caudal en ml/min</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,00</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td>0,50</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td>6,50</td> <td>0</td> <td>100</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td>7,50</td> <td>0</td> <td>100</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td>8,00</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td>9,00</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>1,2</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo en min:	% de A	% de B	Caudal en ml/min	0,00	100	0	1,2	0,50	100	0	1,2	6,50	0	100	1,2	7,50	0	100	1,2	8,00	100	0	1,2	9,00	100	0	1,2
Tiempo en min:	% de A	% de B	Caudal en ml/min																											
0,00	100	0	1,2																											
0,50	100	0	1,2																											
6,50	0	100	1,2																											
7,50	0	100	1,2																											
8,00	100	0	1,2																											
9,00	100	0	1,2																											

Detección: UV 254 nm

45	Detección: Finnigan MSQ, cuadrupolo simple
	Fuente de iones : APCI+/APCI-
	Intervalo de barrido: 100-900 uma
	<u>Procedimiento 2:</u>
50	Instrumento: LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, SQD cuadrupolo simple
	Columna: BEH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm, temperatura 35 °C
	Fase móvil: A = 90 % de H ₂ O + 10 % de CH ₃ CN + NH ₄ COOH 5 mM
	B= 90 % de CH ₃ CN + 10 % de H ₂ O

55

Tiempo en min:	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	100	0	0,7
1,20	0	100	0,7
1,45	0	100	0,7
1,55	100	0	0,7
1,75	100	0	0,7

Detección: UV 254 nm

Detección: SQD, cuadrupolo simple

Fuente de iones : ES+/ ES-

5 Intervalo de barrido: 90-900 uma

Procedimiento 3:

Instrumento: LC/MS Waters Alliance 2695 Sistema HPLC DAD, Quattro Micro Triple cuadrupolo

10 Columna: Atlantis dC18 5µm 4,6 x 50 mm, Temp 35 °C

Fase móvil: A = 90 % de H₂O + 10 % de CH₃CN + 0,05 % de CF₃COOH
B= 90 % de CH₃CN + 10 % de H₂O

Tiempo en min:	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	100	0	1,3
0,70	100	0	1,3
4,50	0	100	1,3
5,80	0	100	1,3
6,00	100	0	1,3

15

Detección: UV 254 nm

Detección: Quattro Micro, triple cuadrupolo

Fuente de iones : ES+

Intervalo de barrido: 90-1000 uma

20

Procedimiento 4:

Instrumento: LC/MS Waters Alliance 2695 Sistema HPLC DAD, Quattro Micro Triple cuadrupolo

Columna: XBridge Phenyl 3,5µm 3x 30 mm, temperatura 35 °C

25 Fase móvil: A = 90 % de H₂O + 10 % de CH₃CN + NH₄HCO₃ 5 mM
B= 90 % de CH₃CN + 10 % de H₂O

Tiempo en min:	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	100	0	1,3
4,50	0	100	1,3
5,80	0	100	1,3
6,00	100	0	1,3

30

Detección: UV 254 nm

Detección: Quattro Micro, triple cuadrupolo

Fuente de iones : ES+

Intervalo de barrido: 90-1000 uma

35

Procedimiento 5:

Instrumento: LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, SQD cuadrupolo simple

Columna: BEH C18 1,7µm 2,1 x 50 mm, temperatura 35 °C

Fase móvil: A = 90 % de H₂O + 10 % de CH₃CN + NH₄HCO₃ 5 mM
B = 90 % de CH₃CN + 10 % de H₂O

40

Tiempo en min:	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	100	0	0,70
1,20	100	0	0,70
1,45	0	100	0,70
1,55	0	100	0,70
1,75	100	0	0,70

ES 2 912 223 T3

Detección: UV 254 nm
 Detección: SQD, cuadrupolo simple
 Fuente de iones : ES+/ ES-
 Intervalo de barrido: 90-900 uma

5

Procedimiento 6:

Instrumento: LC/MS Waters Acquity System DAD, SQD cuadrupolo simple
 Columna: XBridge C18 2,5 µm 3,0 x 30 mm, temperatura 60 °C
 10 Fase móvil A = H₂O+ 0,1 % de TFA
 B = CH₃CN

Tiempo en min:	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	98	2	1,5
1,3	1	99	1,5
1,5	1	99	1,5
1,6	98	2	1,5

Procedimiento 7:

15 Instrumento: LC/MS Waters Acquity System DAD, SQD cuadrupolo simple
 Columna: XBridge C18 2,5 µm 3,0 x 30 mm, temperatura 60 °C
 Fase móvil: A = H₂O + 0,1 % de NH₄OH
 B= CH₃CN

20

Tiempo en min:	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	95	5	1,5
1,3	1	99	1,5
1,5	1	99	1,5
1,6	95	5	1,5

Procedimiento 8:

25 Instrumento: LC/MS Agilent 1100 System DAD
 Columna: Sunfire C18 2,5 µm 3,0 x 30 mm, temperatura 60 °C
 Fase móvil: A = H₂O+ 0,1 % de TFA
 B= CH₃CN

Tiempo en min:	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	98	2,0	2,0
1,2	0,0	100	2,0
1,4	0,0	100	2,0

30 Procedimiento 10:

Instrumento: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, LCQFleet Trampa de iones
 Columna: Xselect CSH, 2,5 µm, 4,6 x 50 mm
 Fase móvil: A = 90 % de H₂O + 10 % de CH₃CN + 0,1 % de HCOOH
 35 B = 90 % de CH₃CN + 10 % de H₂O + 0,1 % de HCOOH

Tiempo en min:	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	100	0	1,4
4,00	0	100	1,4
5,30	0	100	1,4
5,50	100	0	1,4
6,00	100	0	1,4

40 Detección: UV 254 nm
 Detección: Finnigan Fleet, trampa de iones
 Fuente de iones : ES+
 Intervalo de barrido: 100-900 uma

45

Procedimiento de GC/MSProcedimiento 9:

Instrumento: GC/MS Thermo Scientific TRACE GC ULTRA, DSQ II MS cuadrupolo simple
 Columna: Agilent DB-5MS, 25 mx 0,25 mm x 0,25 um
 Gas portador: Helio, 1 ml/min flujo constante
 5 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: DSQ II MS cuadrupolo simple
 Fuente de iones: EI
 Intervalo de barrido: 50-450 uma

10

Procedimientos de HPLC quirales:

Instrumento: HPLC Agilent 1100 (equipado con DAD; detección UV: 230 nm); caudal: 1 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C.

15

Procedimiento C1

columna: Daicel Chiralpack AD-H; eluyente: hexano:isopropanol= 70:30

Procedimiento C2

20

columna: Daicel Chiralpack AD-H; eluyente: hexano:isopropanol= 60:40

Procedimiento C3

columna: Daicel Chiralpack AD-H; eluyente: hexano:isopropanol= 80:20

25

Procedimiento C4

columna: Daicel Chiralcel OJ-H; eluyente: hexano:EtOH= 80:20

Procedimiento C5

columna: Daicel Chiralcel OJ-H; eluyente: hexano:EtOH= 85:15

30

Procedimiento C6

columna: Daicel Chiralcel OJ-H; eluyente: hexano:EtOH= 70:30

Procedimiento C7

35

columna: Daicel Chiralcel AS-H; eluyente: hexano:EtOH= 75:25

Equipamiento de RMN:

40

Los espectros de RMN-1H se registraron en un instrumento Bruker Avance III (500 MHz) o Varian 400 (400 MHz) o Varian Mercury (300 MHz) que usa dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d6) como disolvente con tetrametilsilano (TMS) y pico de disolvente residual como patrón interno. Los desplazamientos químicos se reseñan en valores de δ (ppm) relativos a TMS.

Purificación:

45

Las técnicas de purificación más adecuadas aplicadas para la purificación de los compuestos de la presente invención son la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice en fase directa y la cromatografía en fase inversa, a menos que se indique específicamente lo contrario.

50

Comentario general sobre la presentación de las estructuras

Compuestos con un centro o centros estereogénicos: Las estructuras representadas en la sección experimental no necesariamente mostrarán todas las posibilidades estereoquímicas de los compuestos, sino solo una.

55

La presentación estructural de los compuestos en la sección experimental mostrará un enlace estereoquímico solo en caso de que se conozca la estereoquímica absoluta.

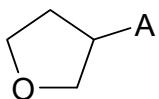
60

La presentación estructural de los compuestos en la sección experimental con estereoquímica absoluta desconocida mostrará un enlace plano más un comentario adicional que indica si el compuesto descrito es una mezcla racémica, un solo estereoisómero y en su caso la estereoquímica relativa.

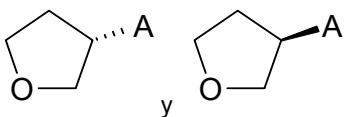
Se dan dos ejemplos a continuación.

Ejemplo 1: la estructura química presentada se representa como:

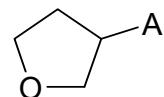
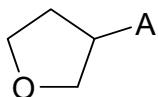
65

**Mezcla racémica**

- 5 El término agregado mezcla racémica apunta a las dos opciones estereoquímicas y, por tanto, los compuestos fabricados son una mezcla de:



- 10 Cuando se separan las mezclas racémicas de las estructuras representadas anteriormente, los estereoisómeros individuales se representan como:



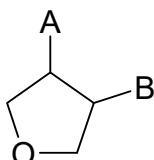
15

Estereoisómero individual a**Estereoisómero individual b**

El término agregado "estereoisómero individual" y el enlace plano indican que se desconoce la configuración absoluta.

- 20 El estereoisómero individual a se asigna al primer isómero que eluye en la HPLC quiral, el estereoisómero individual b se asigna al segundo isómero que eluye en la HPLC quiral.

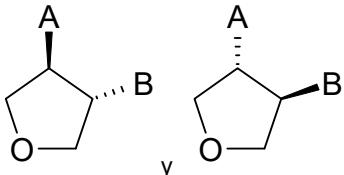
Ejemplo 2 : la estructura química presentada se representa como:



25

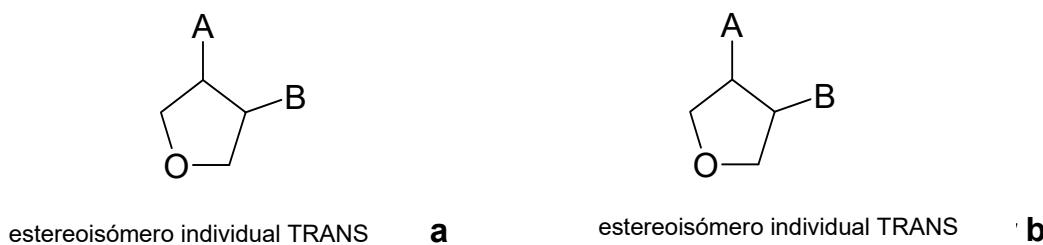
mezcla TRANS-racémica

- 30 El término agregado "mezcla TRANS-racémica" apunta a las dos opciones estereoquímicas y, por tanto, los compuestos fabricados son una mezcla de:



Los mismos principios se aplican a la "mezcla CIS-racémica".

- 35 Cuando se separan las mezclas racémicas de las estructuras representadas anteriormente, los estereoisómeros individuales se representan como:



El término añadido "estereoisómero individual TRANS" indica una configuración relativa conocida (trans) y el enlace plano indica la configuración absoluta desconocida. Los mismos principios se aplican al "estereoisómero individual CIS".

5 El estereoisómero individual a se asigna al primer isómero que eluye en la HPLC quiral, el estereoisómero individual b se asigna al segundo isómero que eluye en la HPLC quiral.

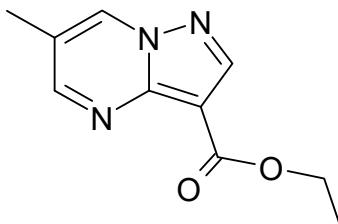
10 Parte experimental

Los intermedios y ejemplos siguientes pretenden ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Intermedios

15

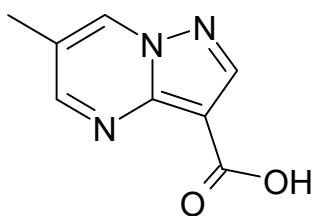
Intermedio 1:



20 A una solución de 3-amino-4-carbetoxypirazol (4 g, 25,27 mmol) en EtOH absoluto (40 ml), se añadió 1,1,3,3-tetraetoxi-2-metilpropano (6,34 g, 26,53 mmol) seguido de 13,90 ml de una solución 1 M de HCl en dioxano. Se calentó la mezcla a 80 °C durante una noche. Se evaporaron los disolventes, luego se añadieron DCM y agua. Las fases se separaron, las orgánicas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener 5,17 g del compuesto del título.

25 LC-MS (Procedimiento 2): $T_r = 0,73 \text{ min}$
MS (ESI pos): $m/z = 206 (\text{M}+\text{H})^+$

Intermedio 2

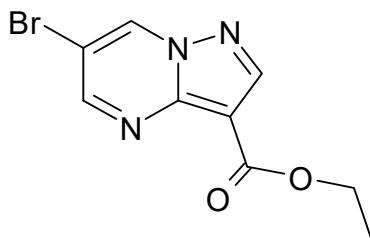


30

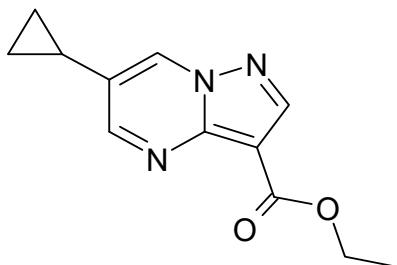
El intermedio 1 (5 g) se disolvió en una mezcla de THF/agua (1:1, 100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La suspensión resultante se diluyó con agua y se añadieron 70 ml de EtOAc. Las fases se separaron, las fases acuosas se trataron con una solución 4 N de HCl (aprox. 20 ml). Se formó un sólido blanco. La mezcla se enfrió a 0°C, luego el sólido blanco formado se recogió por filtración y se secó a vacío a 65°C para obtener 3,50 g del compuesto del título.

35 LC-MS (Procedimiento 3): $T_r = 1,62 \text{ min}$
MS (ESI pos): $m/z = 178 (\text{M}+\text{H})^+$

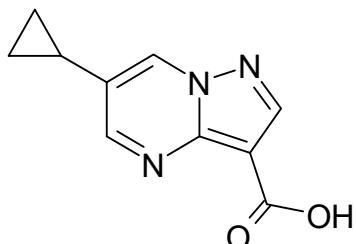
40

Intermedio 3:

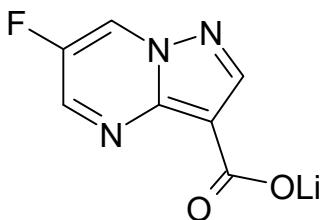
- 5 A una solución de 2-bromomalonaldehido (9,73 g; 64 mmol) en EtOH (100 ml) a 70 °C, se añadieron 3-amino-4-carbetoxipirazol (10 g, 64 mmol) y AcOH (100 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. Los disolventes se evaporaron, el residuo se trató con DCM (100 ml) y una solución 1 N de NaOH (100 ml). Las fases se separaron, las orgánicas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente PE/EtOAc 10:1) para obtener 15 g del compuesto del título como un sólido blanco.
- 10 LC-MS (Procedimiento 2): $T_r = 0,98$ min
MS (ESI pos): m/z = 271 (M+H)⁺

Intermedio 4:

- 15 El intermedio 3 (5 g, 18,5 mmol) se suspendió en tolueno seco (50 ml) y se añadieron 5 ml de agua. A esta mezcla se añadió ciclopropiltrifluoroborato de potasio (4 g, 28 mmol) seguido de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo (0,864 g, 1,85 mmol), acetato de paladio (0,208 g, 0,93 mmol)) y carbonato de potasio (7,7 g, 55 mmol). La mezcla se calentó a reflujo a 130 °C durante 3 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre celite y se lavó con AcOEt y luego con EtOH. El disolvente se evaporó a vacío y el producto bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.
- 20 LC-MS (Procedimiento 2): $T_r = 0,9$ min
MS (ESI pos): m/z = 232 (M+H)⁺

25 Intermedio 5:

- 30 El intermedio 4 (4 g, 17,5 mmol) se suspendió en 50 ml de EtOH, 8 ml de NaOH 4 N y 30 ml de agua y se agitó durante la noche. Se evaporó el EtOH y se añadió una solución 4 N de HCl. El sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío a 70 °C durante la noche para obtener 3,6 g del compuesto del título.
- LC-MS (Método 3): $T_r = 2,75$ min
MS (ESI pos): m/z = 204 (M+H)⁺

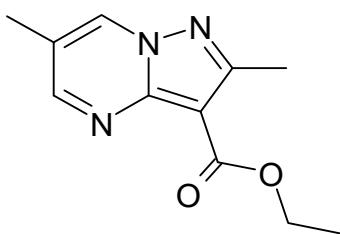
Intermedio 6:

El intermedio 6 se preparó como se describe en el documento WO 2010/007074 a partir de (Z) 3-(diethylamino)-2-fluoroprop-2-enal comercialmente disponible (1,34 ml, 9,0 mmol) y 3-amino-4-carbetoxipirazol (2,1 g, 13,6 mmol) para obtener 0,53 g del compuesto del título.

5 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,44-1,39 (t, 3H), 4,47-4,40 (c 2H) 8,57 (s, 1H) 8,7 (m, 1H), 8,8 (d, 1H)

Intermedio 7:

10



A una solución de éster etílico del ácido 5-amino-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1g, 5,91 mmol) en EtOH absoluto (25 ml), se añadió 1,1,3,3-tetraetoxi-2-metilpropano (1,4 g, 6,2 mmol) seguido de 1,63 ml de una solución 4 N de HCl en dioxano. La mezcla se calentó a 80 °C durante 5 horas, se dejó a temperatura ambiente durante la noche y luego los disolventes se evaporaron hasta sequedad. El sólido violeta obtenido se disolvió en DCM, se añadió agua y se separaron las fases.

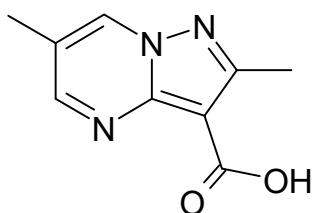
15 Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para obtener 1,26 g del compuesto del título que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

20 LC-MS (Procedimiento 2): T_r = 0,79 min

MS (ESI pos): m/z = 224 (M+H)⁺

Intermedio 8:

25

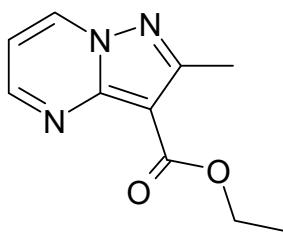


A una solución del intermedio 7 (1,26 g, 5,75 mmol) en THF (25 ml) y agua (25 ml) se añadieron 1,5 ml de una solución 1 N de hidróxido de sodio y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. Se evaporó el disolvente, se añadió agua y se añadieron 30 ml de una solución 12 N de HCl hasta pH 2. El sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó a 70 °C a vacío para obtener 0,9 g del compuesto del título como un blanco sólido.

30 LC-MS (Procedimiento 1): T_r = 0,27 min

MS (APCI): m/z = 192 (M+H)⁺

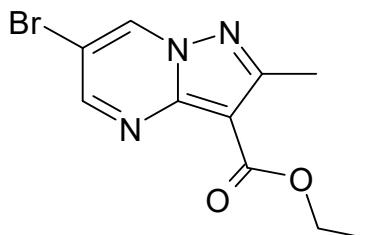
35

Intermedio 9:

A una solución de éster etílico del ácido 5-amino-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (4 g, 23,64 mmol) en EtOH absoluto (80 ml), se añadieron 1,1,3,3-tetraetoxipropano (5,96 ml, 23,64 mmol) y 5,9 ml de una solución 4 N de HCl en dioxano.

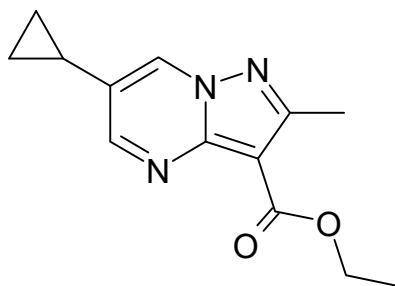
- 5 Se calentó la mezcla resultante a 80 °C durante 3 h. Se evaporaron los disolventes, el residuo se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (3,6 g).
- LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 263$ min
MS (APCI): $m/z = 206$ ($M+H$)⁺

10

Intermedio 10:

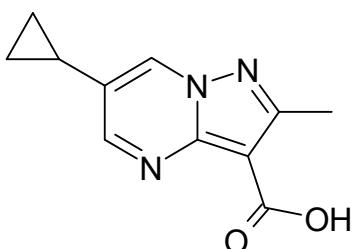
- 15 A una solución del intermedio 9 (3,6 g, 17,54 mmol) en AcOH (70 ml) se añadió gota a gota bromo (2,26 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió cuidadosamente en 500 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se recogieron y lavaron con 100 ml de una solución al 5 % de Na₂S₂O₃ y luego con 100 ml de una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. .

- 20 El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM/EtOAc; gradiente de 100 % a 70 %) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (2,1 g)
- LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 3,52$ min
MS (APCI): $m/z = 284$ ($M+H$)⁺

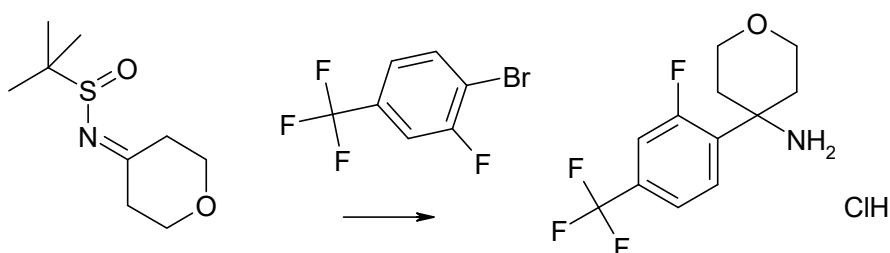
25 Intermedio 11:

- 30 A una solución del intermedio 10 (2,05 g, 7,22 mmol) en tolueno (40 ml), se añadió agua (4 ml), seguido de ciclopropiltrifluoroborato de potasio (1,6 g, 10,82 mmol), acetato de paladio (II) (0,08 g, 0,36 mmol), diciclohexilfosfino-2',6'-di-isopropoxi-dl-1,1'-bifenilo (RUPHOS, 0,34 g, 0,72 mmol) y carbonato de potasio (3 g, 21,65 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre celite y se lavó con AcOEt. La capa orgánica se secó y se evaporó para obtener el compuesto del título (1,5 g) usado para la etapa siguiente sin purificación adicional.

- 35 LC-MS (Procedimiento 2): $T_r = 0,92$ min
MS (ESI pos): $m/z = 246$ ($M+H$)⁺

Intermedio 12:

- 5 A una solución del intermedio 11 (1,5 g, 6,2 mmol) en EtOH absoluto (30 ml) se añadió agua (10 ml) seguido de 7,7 ml de una solución 8 N de NaOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se evaporó el disolvente y se añadió una solución 4 N de HCl hasta pH= 1. El sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío a 70 °C durante la noche (1,5 g).
- LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 0,6$ min
MS (APCI): m/z = 218 ($M+H$)⁺

10 Intermedio 13:

- 15 A una solución de 4-bromo-3-fluorobenzotrifluoruro (585 mg, 2,36 mmol) en 15 ml de THF, agitada a -75 °C bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota 1,53 ml (2,6 mmol) de una solución 1,7 M de terc-butil-litio en pentano. La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 15 minutos, luego se añadió gota a gota una solución de (tetrahidropiran-4-iliden)amida del ácido 2-metilpropano-2-sulfínico (400 mg, 1,97 mmol; preparada como se describe en la bibliografía: documento WO2005/87751 A2) en 10 ml de THF. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió solución de cloruro de amonio saturada y se extrajeron las mezclas de reacción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: ciclohexano/AcOEt; gradiente de 12 % a 100 % de AcOEt). El aceite obtenido se diluyó en 2 ml de 1,4-dioxano, se añadieron 0,4 ml de una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró a vacío para obtener 100 mg del compuesto del título como un sólido blanco.
- 20 LC-MS (Procedimiento 2): $T_r = 0,90$ min
MS (ESI pos): m/z = 264 ($M+H$)⁺

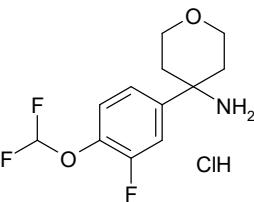
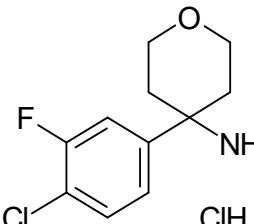
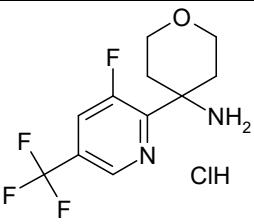
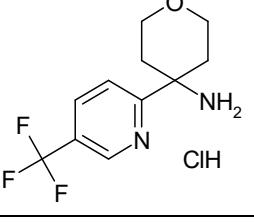
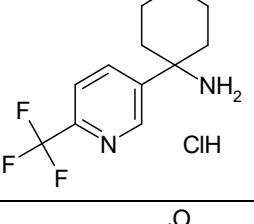
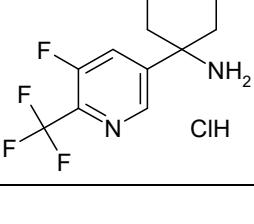
- 25 Los siguientes intermedios amina se prepararon de forma análoga al intermedio 13 a partir del correspondiente derivado de bromoarilo/heteroarilo o yodoarilo/heteroarilo comercialmente disponible:
- 30

Intermedio	amina de partida		MS m/z	T_r (min)	Procedimiento
4-Cloro-2-fluoroyodobenceno	14		230, 232 ($M+H$) ⁺	0,79	Procedimiento 2

(continuación)

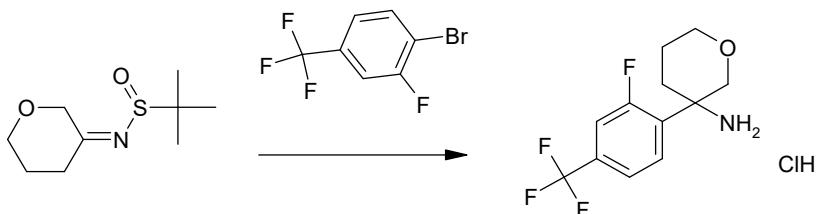
4-Yodobenzotrifluoruro	15	<p>CIH</p>	246 (M+H) ⁺	0,66	Procedimiento 2
-	16 Disponible comercialmente en ENAMINE-BB (Número de catálogo EN300-185595)	<p>CIH</p>	-	-	-
2-Bromoquinolina	17	<p>CIH</p>	229 (M+H) ⁺	0,69	Procedimiento 2
-	18 Disponible comercialmente en ENAMINE-BB (Número de catálogo EN300-50665)	<p>CIH</p>	-	-	-

(continuación)

4-Bromo-1-(difluorometoxi)-2-fluorobenceno	19		262 (M+H)+	0,68	Procedimiento 2
4-Cloro-3-fluoroyodobenceno	20		230, 232 (M+H)+	0,77	Procedimiento 2
2-Bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)piridina	21		265 (M+H)+	0,83	Procedimiento 2
2-Bromo-5-(trifluorometil)piridina	22		247 (M+H)+	0,75	Procedimiento 2
5-Bromo-2-(trifluorometil)piridina	23		247 (M+H)+	0,71	Procedimiento 2
5-Bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridina	24		265 (M+H)+	0,81	Procedimiento 2

(continuación)

2-Cloro-4-fluoroyodobenceno	25		230, 232 (M+H)+	0,59	Procedimiento 2
-----------------------------	----	--	--------------------	------	-----------------

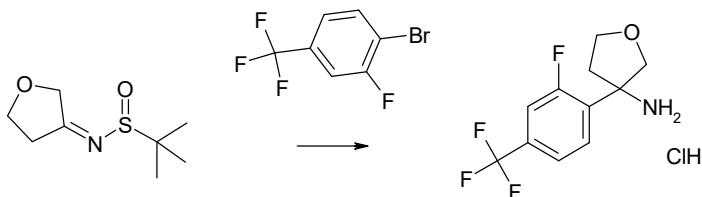
Intermedio 26:

- 5 El intermedio 26 se preparó como se describe para el intermedio 13 a partir de 4-bromo-3-fluorobenzotrifluoruro comercialmente disponible (560 mg, 2,30 mmol) y [dihidropiran-(3Z)-iliden]amida del ácido 2-metilpropano-2-sulfínico (390 mg, 1,92 mmol; preparado de forma análoga a la (tetrahidropiran-4-iliden)amida del ácido 2-metilpropano-2-sulfínico, descrita en el documento WO2005/87751 A2) para obtener 120 mg del compuesto del título, como mezcla racémica.
- 10 LC-MS (Procedimiento 2): $T_r = 1,00$ min
MS (ESI pos): m/z = 264 (M+H)⁺

Los siguientes intermedios amina se prepararon de forma análoga al intermedio 26 a partir del correspondiente derivado de bromoarilo comercialmente disponible:

15

Intermedio	amina de partida		MS m/z	T_r (min)	Procedimiento
4-Bromobenzotrifluoruro	27 Mezcla racémica		246 (M+H)+	0,92	Procedimiento 2
1-Bromo-4-(trifluorometoxi)benceno	28 Mezcla racémica		262 (M+H)+	0,95	Procedimiento 2

Intermedio 29:

El intermedio 29 se preparó como se describe para el intermedio 13 a partir de 4-bromo-3-fluorobenzotrifluoruro comercialmente disponible (462 mg, 1,90 mmol) y [dihidropuran-(3Z)-iliden]amida del ácido 2-metilpropano-2-sulfínico

- 5 (300 mg, 1,58 mmol; preparado de forma análoga a la (tetrahidropiran-4-iliden)amida del ácido 2-metilpropano-2-sulfínico, descrita en el documento WO2005/87751 A2) para obtener 50 mg del compuesto del título, como mezcla racémica.

LC-MS (Procedimiento 2): $T_r = 0,90$ min

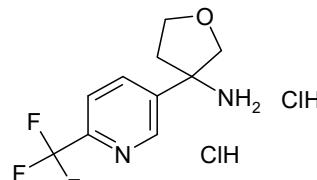
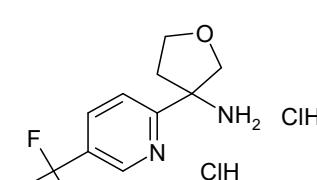
MS (ESI pos): m/z = 250 ($M+H$)⁺

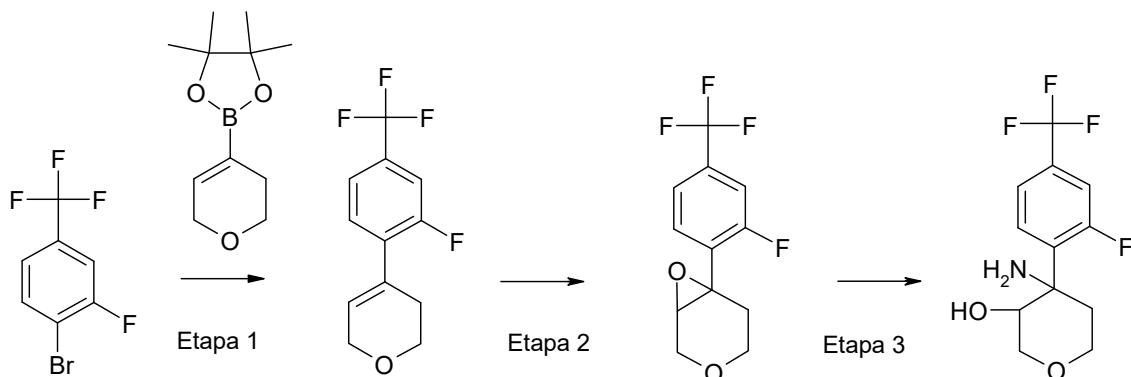
10

Los siguientes intermedios amina se prepararon de forma análoga al intermedio 29 a partir del correspondiente derivado de bromoarilo/heteroarilo o yodoarilo/heteroarilo comercialmente disponible:

Intermedio	amina de partida		MS m/z	T_r (min)	Procedimiento
4-Yodobenzotrifluoruro	30 Mezcla racémica		232 ($M+H$) ⁺	0,83	Procedimiento 2
4-Cloro-2-fluoroyodobenceno	31 Mezcla racémica		216, 218 ($M+H$) ⁺	0,75	Procedimiento 2
2-Bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)piridina	32 Mezcla racémica		251 ($M+H$) ⁺	0,76	Procedimiento 2

(continuación)

5-Bromo-2-(trifluorometil)piridina	33 Mezcla racémica		233 (M+H) ⁺	0,68	Procedimiento 2
2-Bromo-5-(trifluorometil)piridina	34 Mezcla racémica		233 (M+H) ⁺	0,70	Procedimiento 2

Intermedio 35:

5

35

Etapa 1:

- Se suspendieron éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (5,62 g, 26,75 mmol), 4-bromo-3-fluorobenzotrifluoruro (5,00 g, 20,58 mmol), carbonato de potasio (8,53 g, 61,73 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicitrójodo (II) (753 mg, 1,03 mmol) en 50 ml de 1,4-dioxano y 10 ml de agua. La mezcla de reacción se sometió a refljo durante 3 h, los disolventes se evaporaron y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: ciclohexano/AcOEt; gradiente de 40 % a 100 % de AcOEt) para obtener 4,0 g del compuesto del título como un aceite transparente.
- GC-MS (Procedimiento 9): $T_r = 7,76$ min
- MS : m/z = 246 (M)⁺

Etapa 2:

- A una solución de 4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3,6-dihidro-2H-pirano (obtenido como se describe en la Etapa 1; 7,0 g, 25,18 mmol) en 150 ml de diclorometano, agitado a 0 °C, se añadió en porciones ácido 3-cloroperoxybenzoico (11,3 g, 50,37 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se separó por filtración en precipitado formado. La solución orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de carbonato de potasio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: ciclohexano/AcOEt; gradiente de 50 % a 100 % de AcOEt) para obtener 4,2 g del compuesto del título.
- GC-MS (Procedimiento 9): $T_r = 7,68$ min
- MS : m/z = 262 (M)⁺

30

Etapa 3:

5 A una solución de 6-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3,7-dioxabiciclo[4.1.0]heptano (obtenido como se describe en la Etapa 2; 1,64 g, 6,25 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, agitado en atmósfera de nitrógeno a -45 °C, se añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (1,88 g, 12,5 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. Se añadieron 10 ml de agua, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y el acetonitrilo se retiró por destilación. La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 5 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y las fases se separaron. La fase acuosa se trató con una solución 4 M de NaOH hasta pH básico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar 290 mg del compuesto final (aceite incoloro bruto), 4-amino-4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)tetrahidropiran-3- ol, como mezcla racémica (TRANS/CIS relación diastereoisomérica 85:15, determinada por RMN).

10

15 El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (Procedimiento 2): $T_r = 0,77$ min

20 MS (ESI pos): m/z = 280 ($M+H$)⁺

25 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,59–7,47 (m, 3H), 4,74 (d, $J= 5,8$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J= 11,7, 1,5$ Hz, 1H), 3,90 (ddd, $J= 12,5, 11,0, 2,0$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J= 5,8$ Hz, 1H), 3,67 (dd, $J= 11,1, 4,1$ Hz, 1H), 3,56–3,51 (m, 1H), 2,51–2,44 (m, 1H), 2,09 (s a, 1H), 1,56 (m, 1H).

NOE: 2,09 (NH2): 3,74; 4,04. 4,74 (OH): 3,55; 2,45

Se prepararon los siguientes Intermedios aminoalcohol por analogía con el Intermedio 34 a partir del correspondiente bromoheteroarilo comercialmente disponible:

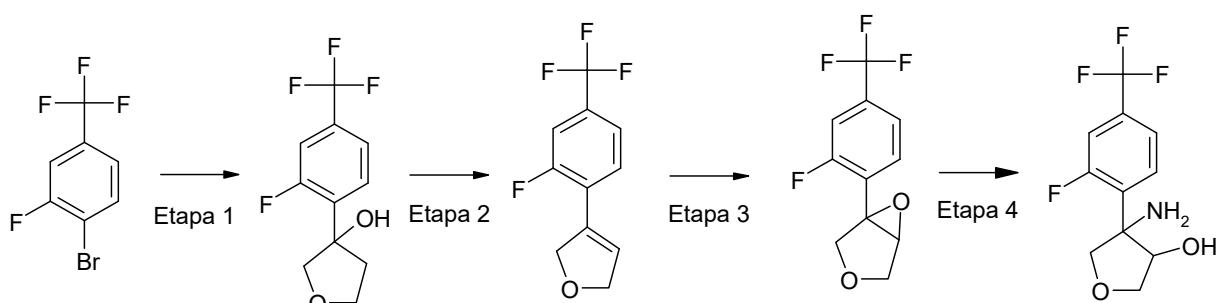
25

Intermedio	aminoalcohol de partida		MS m/z	T_r (min)	Procedimiento
36 5-Bromo-2-(trifluorometil)piridina	Racemato trans		263 ($M+H$) ⁺	0,90	Procedimiento 1

Estereoquímica relativa del intermedio 36 asignada por RMN y NOE:

30 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,87 (d, $J= 2,3$ Hz, 1H, 13), 8,10 (ddd, $J= 8,3, 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J= 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J= 5,9$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J= 11,6, 1,5$ Hz, 1H), 3,91 (td, $J= 11,7, 2,3$ Hz, 1H), 3,68 (ddd, $J= 11,1, 4,9, 2,2$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J= 11,7, 2,4$ Hz, 1H), 3,47 (d, $J= 5,9$ Hz, 1H), 2,49–2,44 (m, 1H), 2,12 (s, 2H), 1,49 (dd, $J= 13,1, 1,9$ Hz, 1H).

35 NOE : 2,12 (NH2): 3,47; 3,91; 4,05. 4,78 (OH): 3,56; 2,48

Intermedio 37

37

Etapa 1:

40 Se añadió gota a gota terc-butil,litio (21,8 ml, 1,7 M en pentano, 37,0 mmol) a 4-bromo-3-fluorobenzotrifluoruro (5,00 g, 20,58 mmol) en THF (50 ml) a -70 °C. Después de 1 h, se añadió gota a gota 3-oxotetrahidrofurano (1,78 g, 20,58 mmol) en THF. La mezcla de reacción se calentó a -10 °C y se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl. Se añadió acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto bruto obtenido

se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: ciclohexano/AcOEt; gradiente de 0 % a 80 % de AcOEt) para obtener 1,6 g de 3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)tetrahidrofuranol.

GC-MS (Procedimiento 9): $T_r = 7,58$ min

MS : m/z = 250 (M)⁺

5

Etapa 2:

Se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1,75 g, 9,19 mmol) a 3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)tetrahidrofuranol (obtenido como se describe en la Etapa 1; 2,3 g, 9,19 mmol) en tolueno (20 ml).

10 Después de calentar a reflujo durante 1 h, los productos volátiles se evaporaron, se añadieron DCM y agua, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para obtener 2,0 g (77 % del contenido) de 3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-2,5-dihidrofuranol bruto, que se usó sin purificación adicional.

GC-MS (Procedimiento 9): $T_r = 7,12-7,21$ min

MS : m/z = 232 (M)⁺

15

Etapa 3:

A una solución de 3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-2,5-dihidrofuranol (obtenido como se describe en la Etapa 2; 2,0 g de contenido al 77 %, 6,63 mmol) en 50 ml de diclorometano, agitada a 0 °C, se añadió en porciones ácido 3-

20 cloroperoxibenzoico (2,63 g, 15,26 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se separó por filtración en precipitado formado. La solución orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de carbonato de potasio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: ciclohexano/AcOEt; gradiente de 50 % a 100 % de AcOEt) para obtener 1,2 g (98 % del contenido) de 1-(2-fluoro-4-

25 trifluorometilfenil)-3,6-dioxabiciclo[3.1.0]hexano. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,91-3,95 (m, 2H), 4,06-4,19 (m, 3H), 7,37 (dd, $J = 10,2, 1,3$ Hz, 1H), δ 7,47 (dd, $J = 8,4, 1,1$ Hz, 1H), 7,59 (m, 1H)

Etapa 4:

30 A una solución de 1-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3,6-dioxabiciclo[3.1.0]hexano (obtenido como se describe en la Etapa 3; 1,20 g, contenido al 98 %, 4,74 mmol) en 20 ml de acetonitrilo, agitada en atmósfera de nitrógeno a -40 °C, se añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (0,84 ml, 9,48 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. Se añadieron 20 ml de agua, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y el acetonitrilo se retiró por destilación. La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 20 h,

35 luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y las fases se separaron. La fase acuosa se trató con una solución 4 M de NaOH hasta pH básico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar 200 mg de 4-amino-4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)tetrahidrofuran-3- ol, como mezcla racémica (TRANS/CIS relación diastereoisomérica 85:12, determinada por RMN).

40

El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

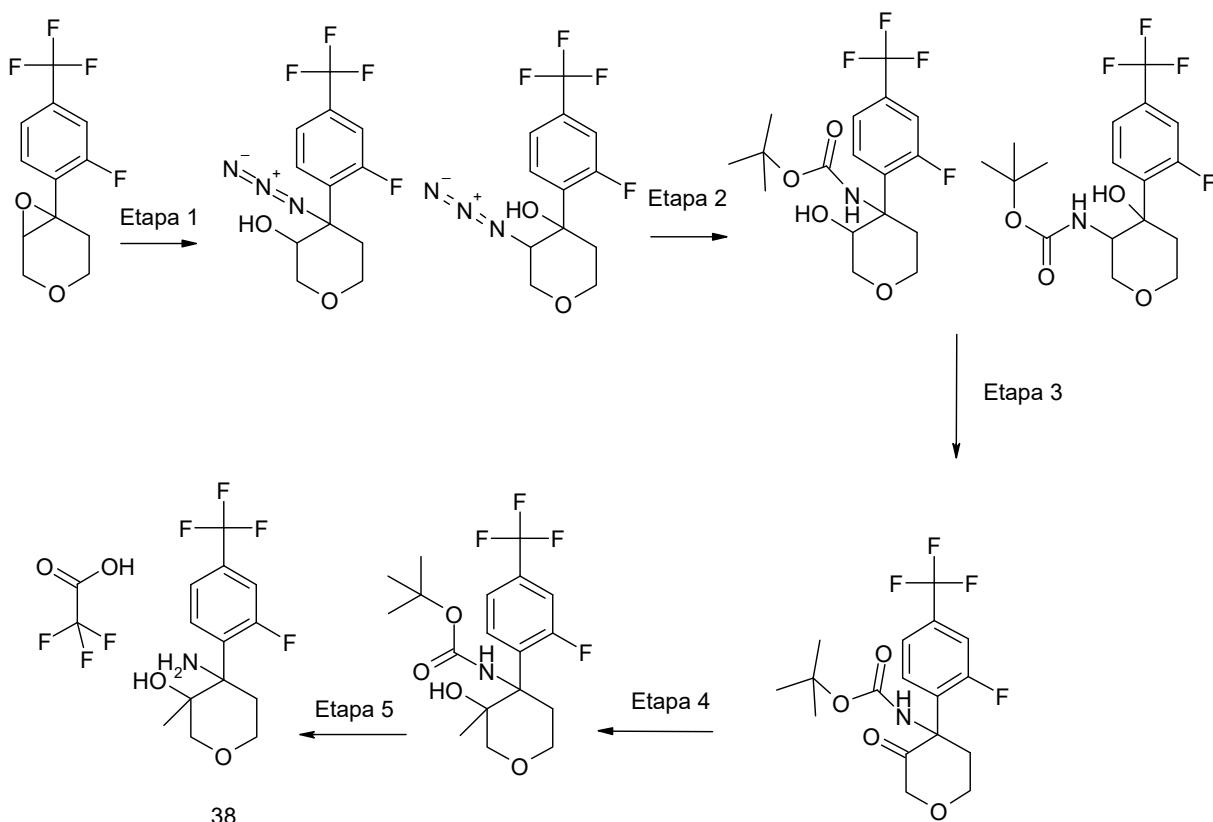
LC-MS (PROCEDIMIENTO 1): $T_r = 2,52-3,04$ min

MS (ESI pos): m/z = 266 (M+H)⁺

45 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59–7,54 (m, 1H), 7,52–7,45 (m, 2H), 5,08 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,29 (c, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 8,8, 3,8$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,95 (dd, $J = 8,0, 2,2$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,06 (s, 2H).

NOE: 2,06 (NH₂): 3,95; 4,29; 4.25. 5,08 (OH): 4,14; 3,65

50

Intermedio 38:Etapa 1:

- 5 Se suspendieron 6-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano (obtenido como se describe en la Etapa 2 en la preparación del Intermedio 34; 4,20 g, 16,02 mmol), azida de sodio (2,08 g, 32,04 mmol) y cloruro de amonio (1,72 g, 32,04 mmol) en 50 ml de metanol y 10 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a refluo durante 18 h. Se eliminaron los disolventes, el producto bruto se suspendió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar 4,70 g del compuesto final como una mezcla de regiosímero deseado 4-azido-4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)tetrahidropiran-3-ol y el regiosímero no deseado 3-azido-4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)tetrahidropiran-4-ol en una relación regiosomérica de 76/24 determinada por RMN. La mezcla regiosomérica se usó en la siguiente etapa sin separación.
GC-MS (PROCEDIMIENTO 9): $T_r = 9,57$ min
MS : m/z = 248 (M^+)
- 15 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,77–7,74 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,67–7,64 (m, 1H), 5,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,93–3,89 (m, 1H), 3,85–3,80 (m, 1H), 3,78 (dd, $J = 12,3, 1,5$ Hz, 1H), 3,74–3,66 (m, 2H), 2,65 (ddd, $J = 13,8, 11,9, 4,8$ Hz, 1H), 2,02–1,95 (m, 1H).

Etapa 2:

- 20 Se suspendió una mezcla de 4-azido-4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)tetrahidropiran-3-ol y 3-azido-4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)tetrahidropiran-4-ol (obtenido como se describe en la Etapa 1, 2,0 g, 6,55 mmol), Pd/C (300 mg, 2,82 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,86 g, 8,52 mmol) en 150 ml de etanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (2,5 bar) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró en una almohadilla de Celite y la solución orgánica se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: ciclohexano/AcOEt; gradiente de 10 % a 100 % de AcOEt) para obtener 1,75 g del compuesto del título (sólido amarillo) como una mezcla del regiosímero deseado éster terc-butílico del ácido [4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-hidroxitetrahidropiran-4-il]carbámico y el regiosímero no deseado éster terc-butílico del ácido [4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-hidroxitetrahidropiran-3-il]carbámico en una relación regiosomérica de 85/15 determinada por RMN. La mezcla regiosomérica se usó en la siguiente etapa sin separación.
GC-MS (PROCEDIMIENTO 9): $T_r = 10,92$ - $10,99$ min
MS : m/z = 323 (M^+)

Etapa 3:

- 35 Se disolvió una mezcla de éster terc-butílico del ácido [4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-hidroxitetrahidropiran-4-

5 il]carbámico y éster terc-butílico del ácido 4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-hidroxitetrahidropiran-3-il]carbámico (obtenido como se describe en la Etapa 2, 3,7 g, 7,30 mmol) en 20 ml de diclorometano, se añadió en porciones peryodinano de Dess-Martin (2,18 g, 9,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato, se lavó con una solución acuosa saturada de bisulfito de sodio, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: diclorometano/AcOEt; gradiente de 0 % a 70 % de AcOEt) para dar 2,4 g del compuesto deseado.

LC-MS (PROCEDIMIENTO 1): $T_r = 4,23\text{--}4,83$ min
MS (ESI pos): $m/z = 278$ (fragmento) ($M+H$)⁺

10

Etapa 4:

15 Se suspendió éster terc-butílico del ácido [4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-oxotetrahidropiran-4-il]carbámico (obtenido como se describe en la Etapa 3; 340 mg, 0,9 mmol) en 10 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C y se añadieron gota a gota 0,29 ml de una solución 3,4 M de bromuro de metilmagnesio en metiltetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1 h y luego se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: diclorometano/AcOEt; gradiente de 0 % a 30 % de AcOEt) para dar 200 mg del compuesto del título, éster terc-butílico del ácido 4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-hidroxi-3-metiltetrahidropiran-4-il]carbámico, como mezcla racémica (TRANS/CIS relación diastereoisomérica 82/12, determinada por RMN).

20 GC-MS (PROCEDIMIENTO 9): $T_r = 11,01$ min
MS : $m/z = 292$ (fragmento) (M)⁺

25 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,58–7,53 (m, 1H), 7,52–7,48 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,88 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,60 (c, $J = 12,8, 12,2$ Hz, 1H), 3,28–3,26 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,88 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 1,33 (s, 9H), 0,9 (s, 3H).

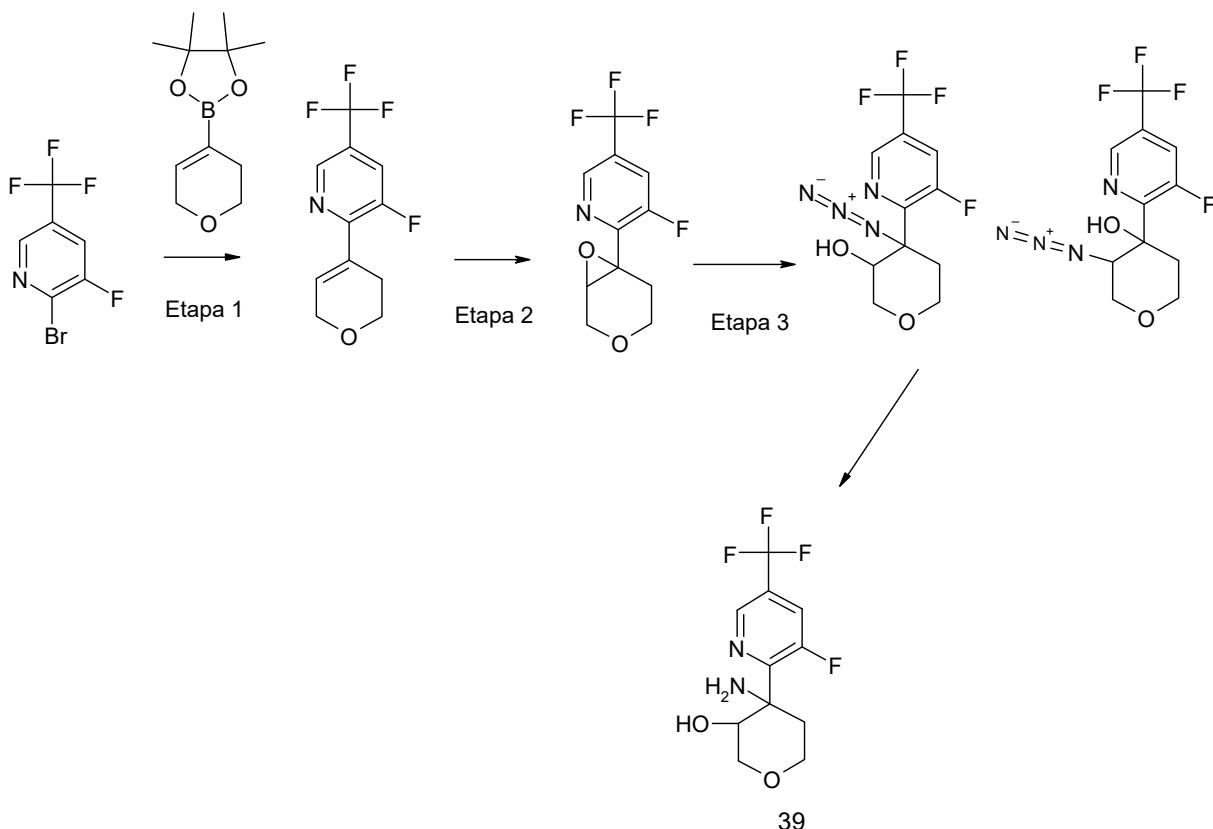
30 NOE: 6,92 (NH): 0,90; 3,88. 4,78 (OH): 2,88; 3,27

Etapa 5:

35 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-hidroxi-3-metiltetrahidropiran-4-il]carbámico (obtenido como se describe en la Etapa 4, como diastereoisómero preferido; 200 mg, 0,51 mmol) en 5 ml de diclorometano. Se añadió ácido trifluoroacético (0,39 ml, 5,1 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se destiló dos veces con éter etílico para dar 198 mg del compuesto del título, sal de trifluoroacetato de 4-amino-4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-metiltetrahidropiran-3-ol como mezcla racémica (TRANS/CIS relación diastereoisomérica 85/15, determinada por RMN).

40 LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 3,35$ min
MS (ESI pos): $m/z = 294$ ($M+H$)⁺

45 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 3H), 7,96 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 13,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,70–7,66 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,98 (ddd, $J = 13,3, 10,7, 2,8$ Hz, 1H), 3,92–3,85 (m, 1H), 3,62 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,40–3,38 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 2,99 (ddd, $J = 14,4, 10,7, 5,2$ Hz, 1H), 1,79 (dt, $J = 14,4, 3,0$ Hz, 1H), 1,11 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H).

Intermedio 39:

Etapa 1:

- 5 La Etapa 1 se realizó de forma análoga a la Etapa 1 en la preparación del Intermedio 35, a partir de 2-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (5 g, 20,49 mmol) para obtener 2-(3,6-dihidro- 2H-piran-4-il)-3-fluorometilpiridina (5,7 g).
 LC-MS (Procedimiento 2): $T_r = 1.17$ min
 MS (ESI pos): $m/z = 248$ ($M+H$)⁺

10 Etapa 2:

La Etapa 2 se realizó de forma análoga a la Etapa 2 en la preparación del Intermedio 35, a partir de 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluorometilpiridina (5,7 g, 23,06 mmol) para obtener 2-(3,7-dioxabaciclo[4.1.0]hept-6-il)-3-fluoro-5-trifluorometilpiridina (3,25 g).

- 15 LC-MS (Procedimiento 2): $T_r = 0,95$ min
 MS (ESI pos): $m/z = 264$ ($M+H$)⁺

Etapa 3:

- 20 La Etapa 3 se realizó de manera análoga a la Etapa 1 en la preparación del Intermedio 38, a partir de 2-(3,7-dioxabaciclo[4.1.0]hept-6-il)-3-fluoro-5-trifluorometilpiridina (250 mg, 0,95 mmol) para obtener después de purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente: ciclohexano/EtOAc; gradiente de 0 % a 30 % de EtOAc), 4-azido-4-(3-fluoro-5-trifluorometilpiridin-2-il)-tetrahidropiran-3-ol (160 mg) como regiosímero principal
 LC-MS (Procedimiento 2): $T_r = 1,05$ min
 MS (ESI pos): $m/z = 307$ ($M+H$)⁺

RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,90 (cd, $J= 2,0, 0,9$ Hz, 1H), 8,39 (ddd, $J= 11,5, 1,9, 0,7$ Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,93–3,86 (m, 1H), 3,78–3,64 (m, 3H), 2,73 (ddd, $J= 14,6, 12,6, 4,9$ Hz, 1H), 2,02 (cd, $J= 14,7, 2,0$ Hz, 1H).

- 30 También se aisló (40 mg) el regiosímero minoritario 3-azido-4-(3-fluoro-5-trifluorometilpiridin-2-il)tetrahidropiran-4-ol.
 LC-MS (Procedimiento 2): $T_r = 1,04$ min
 MS (ESI pos): $m/z = 307$ ($M+H$)⁺

Etapa 4:

- 35 A una solución de 4-azido-4-(3-fluoro-5-trifluorometilpiridin-2-il)tetrahidropiran-3-ol (160 mg, 0,52 mmol) en 5 ml de metanol agitado bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron formiato de amonio (165 mg, 2,61 mmol) y cinc (51,2 mg,

0,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar 115 mg de 4-amino-4-(3-fluoro-5-trifluorometilpiridin-2-il)tetrahidropiran-3-ol, como mezcla TRANS-racémica.

5 LC-MS (Procedimiento 5): $T_r = 0,71$ min

MS (ESI pos): m/z = 281 ($M+H$)⁺

10 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (cd, J= 2,0, 1,0 Hz, 1H), 8,18–8,12 (m, 1H), 4,80 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 4,01 (dd, J= 11,7, 1,5 Hz, 1H), 3,89–3,83 (m, 1H), 3,78 (dt, J= 5,5, 1,9 Hz, 1H), 3,74–3,66 (m, 1H), 3,55 (dd, J= 11,7, 1,7 Hz, 1H), 2,71–2,61 (m, 1H), 2,09 (s, 2H), 1,65–1,58 (m, 1H).

NOE: 2,09 (NH₂): 3,55; 3,70; 3,78 4,80 (OH): 1,61; 3,78

15 El siguiente intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio 39, a partir de 2-bromo-5-trifluorometilpiridina

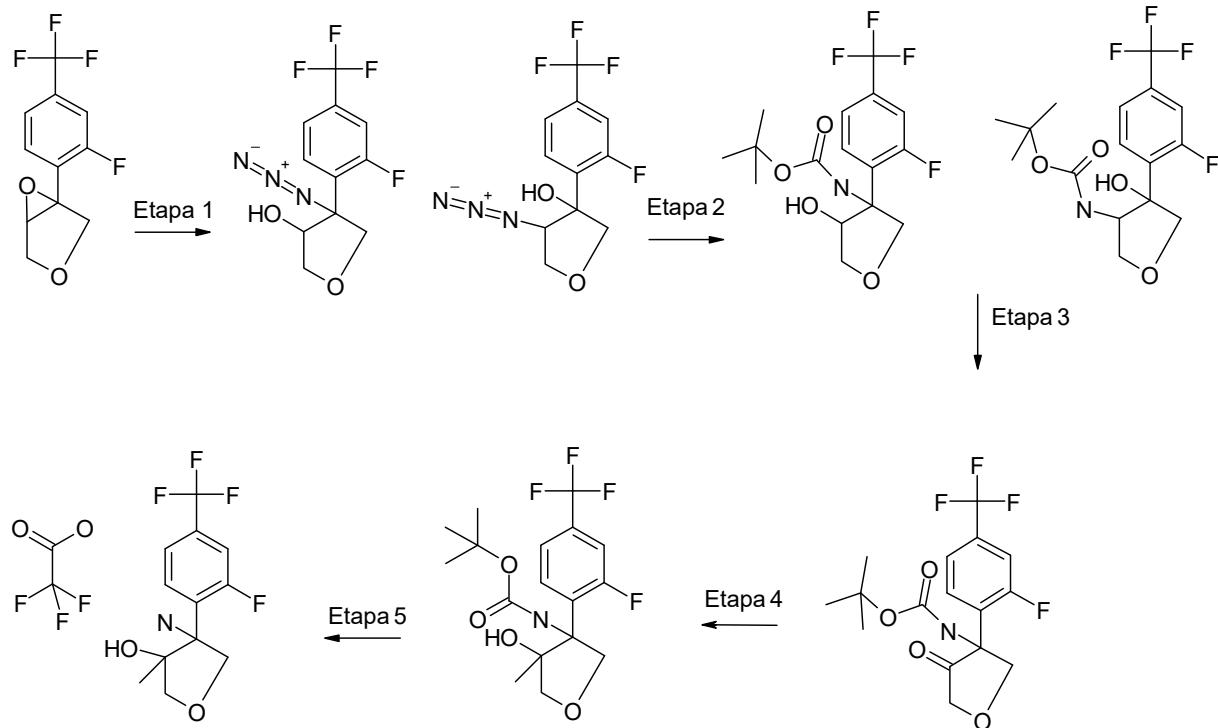
Intermedio	aminoalcohol de partida	MS m/z	T_r (min)	Procedimiento
2-Bromo-5-trifluorometilpiridina	40	263	0,68	PROCEDIMIENTO 2

20 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,89 (cd, J= 2,6, 0,9 Hz, 1H), 8,13 (ddd, J= 8,4, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 7,69 (dt, J= 8,4, 0,8 Hz, 1H), 4,69 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 4,05 (dd, J= 11,4, 1,7 Hz, 1H), 3,84 (td, J= 11,3, 2,4 Hz, 1H), 3,72 (ddd, J= 10,9, 4,7, 2,7 Hz, 1H), 3,60 (ddd, J= 5,7, 2,8, 1,4 Hz, 1H), 3,54 (dd, J= 11,5, 2,8 Hz, 1H), 2,56–2,51 (m, 1H), 2,02 (s, 2H), 1,62–1,52 (m, 1H).

NOE: 2,09 (NH₂): 3,55; 3,70; 3,78 4,80 (OH): 1,61; 3,78

Intermedio 41:

25



Etapa 1:

La Etapa 1 se realizó de manera análoga a la Etapa 1 en la preparación del Intermedio 38, a partir de 1-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3,6-dioxabiciclo[3.1.0]hexano (750, 3,02 mmol, preparado como se describe en la Etapa 3 en la preparación del Intermedio 37) para obtener 4-azido-4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)tetrahidro-furan-3-ol como regiosímero principal y 4-azido-3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)tetrahidrofuran-3-ol como regiosímero minoritario (900 mg, relación de regiosímeros 82/18 determinada por RMN) GC-MS (PROCEDIMIENTO 9): $T_r = 9,22$ min
MS : m/z = 190 (fragmento) (M)⁺

RMN-1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82–7,77 (m, 1H), 7,66–7,60 (m, 2H), 5,72 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 4,59–4,55 (m, 1H), 4,39 (dd, J= 9,7, 1,8 Hz, 1H), 4,23 (d, J= 9,7 Hz, 1H), 4,18 (dd, J= 9,6, 4,1 Hz, 1H), 3,79–3,75 (d, 1H).

10

Etapa 2:

La Etapa 2 se realizó de manera análoga a la Etapa 1 en la preparación del Intermedio 38, a partir de la mezcla regiosomérica, para obtener éster terc-butílico del ácido [3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]carbámico como regiosímero preferido y éster terc-butílico del ácido 4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]carbámico (670 mg) (relación de regiosímeros 80/20 determinada por RMN). GC-MS (PROCEDIMIENTO 9): $T_r = 10,67$ min
MS : m/z = 265 (fragmento) (M)⁺

20 Etapa 3:

La Etapa 3 se realizó de manera análoga a la Etapa 3 en la preparación del Intermedio 38, a partir de la mezcla regiosomérica de éster terc-butílico del ácido [3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]carbámico y éster terc-butílico del ácido 4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]carbámico (670 mg, 1,47 mmol), para obtener éster terc-butílico del ácido [3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-oxotetrahidrofuran-3-il]carbámico (455 mg).

GC-MS (PROCEDIMIENTO 9): $T_r = 10,15$ min
MS : m/z = 249 (fragmento) (M)⁺

30 Etapa 4:

La Etapa 4 se realizó de manera análoga a la Etapa 4 en la preparación del Intermedio 38,

a partir de éster terc-butílico del ácido [3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-oxotetrahidrofuran-3-il]carbámico (455 mg, 1,23) para obtener éster terc-butílico del ácido [3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-il]carbámico como mezcla racémica (TRANS/CIS relación diastereoisomérica 91/9, determinada por RMN) (365 mg). LC-MS (PROCEDIMIENTO 10): $T_r = 3,46$ -3,62 min
MS (ESI pos): m/z = 280 (fragmento) (M+H)⁺

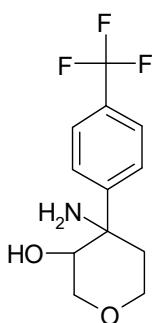
40 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 9,5 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,72–4,65 (m, 1H), 4,13 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 3,94 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 3,60 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 1,31 (s, 12H).

NOE: 7,04 (NH): 3,94; 4,13; 1,31 4,98 (OH): 1,31; 4,68 1,31 (Me): 7,04; 4,13; 4,98

45 Etapa 5:

La Etapa 5 se realizó de manera análoga a la Etapa 5 en la preparación del Intermedio 38, a partir de éster terc-butílico del ácido [3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-il]carbámico (365 mg, 1,0 mmol) para obtener trifluoroacetato de 4-amino-4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-metiltetrahidrofuran-3-ol, como mezcla racémica (TRANS/CIS relación diastereoisomérica 90/10, determinada por RMN) (378 mg). LC-MS (PROCEDIMIENTO 1): $T_r = 2,91$ -3,19 min
MS (ESI pos): m/z = 280 (M+H)⁺

55 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 3H), 7,88–7,79 (m, 2H), 7,70 (dd, J= 8,5, 1,9 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,62 (dd, J= 10,0, 1,1 Hz, 1H), 4,19 (dd, J= 10,0, 1,5 Hz, 1H), 3,98 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 3,80 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 1,48 (d, J= 1,3 Hz, 3H).

Intermedio 42:

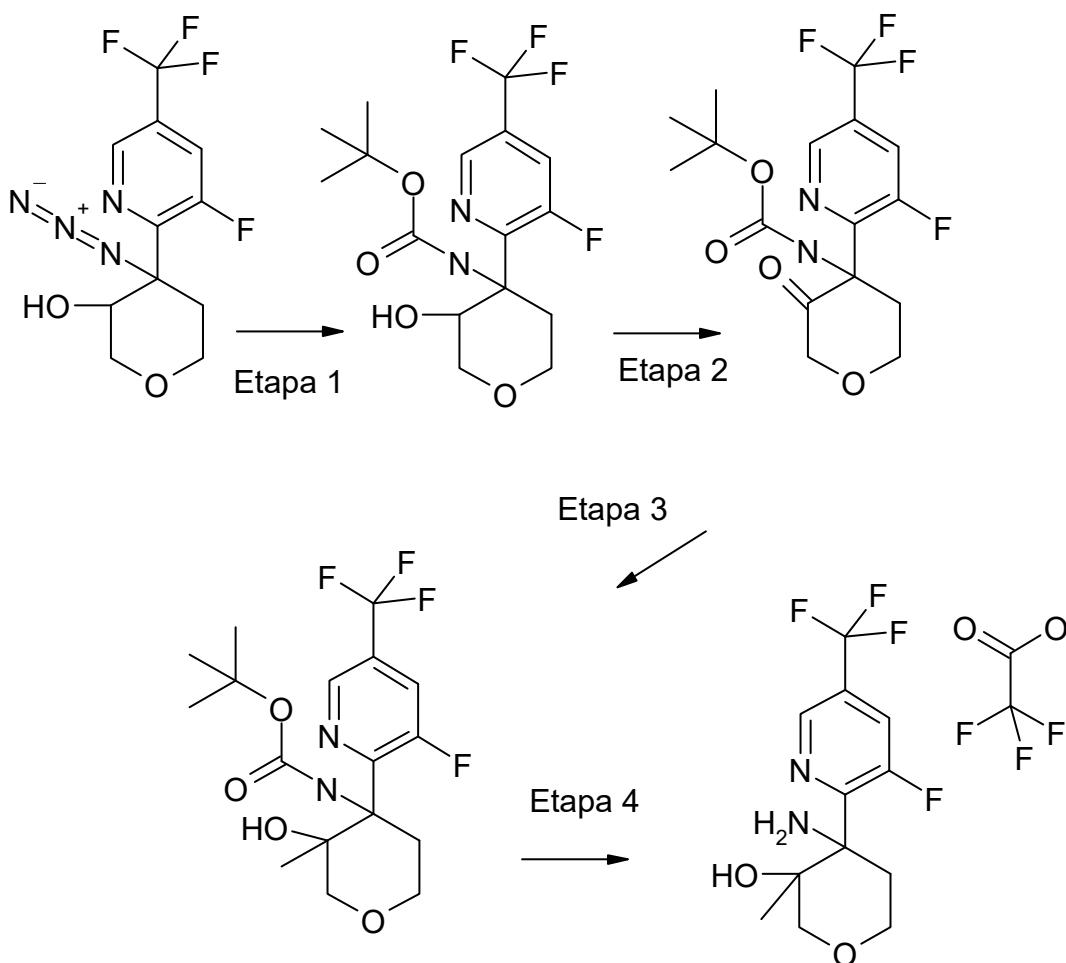
El Intermedio 42 se preparó de manera análoga al Intermedio 35, a partir de 4-yodobenzotrifluoruro (3 g, 10,7 mmol) para obtener, después de purificación cromatográfica en la tercera etapa (eluyente: ciclohexano/EtOAc; gradiente de 0 % a 100 % de EtOAc), 105 mg del compuesto del título, como mezcla racémica (TRANS/CIS relación diastereoisomérica 93/7, determinada por RMN).

5 LC-MS (Procedimiento 5): $T_r = 0,77 \text{ min}$

MS (ESI pos): $m/z = 262 (\text{M}+\text{H})^+$

10 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,71–7,67 (m, 2H), 7,65–7,61 (m, 2H), 4,58 (d, $J= 5,9 \text{ Hz}$, 1H), 4,05 (dd, $J= 11,5, 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 3,92–3,86 (m, 1H), 3,67 (ddd, $J= 11,1, 4,9, 2,3 \text{ Hz}$, 1H), 3,57–3,52 (m, 1H), 3,48 (cd, $J= 5,7, 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 2,49–2,41 (m, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,49–1,42 (m, 1H).

15 NOE 1,97 (NH2): 3,48; 4,05; 1,47 4,58 (OH): 2,46; 3,55 3,48 (CH): 1,97; 3,89

Intermedio 43:

Etapa 1:

- 5 La Etapa 1 se realizó de manera análoga a la Etapa 2 en la preparación del Intermedio 38, a partir de 4-azido-4-(3-fluoro-5-trifluorometilpiridin-2-il)tetrahidropiran-3-ol (1,7 g, 4,77 mmol) para obtener, después de filtración sobre sílice, 1,3 g del compuesto del título como mezcla TRANS-racémica
 LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 3,93$ min
 MS (APCI): $m/z = 381$ ($M+H$)⁺

10 Etapa 2:

- A una solución de cloruro de oxalilo (0,25 ml, 2,6 mmol) en DCM seco (20 ml) a -55 °C, se añadió gota a gota DMSO (0,37 ml, 0,51 mmol). Después de 20 minutos, se añadió gota a gota una solución de éster terc-butílico del ácido (3-fluoro-5-trifluorometilpiridin-2-il)-3-hidroxitetrahidropiran-4-il]carbámico (1,0 g, 2,37 mmol) disuelto en 3 ml de DCM seco. La mezcla se agita durante 1 hora a -70 °C, luego se añadió gota a gota TEA, se agitó durante 1,30 h a -40 °C y luego se dejó que alcancara la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con 3 x 10 ml de agua. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio para obtener 0,92 g del compuesto deseado usado en la etapa siguiente sin purificación adicional.
 15 LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 3,79$ min
 MS (APCI): $m/z = 475$ ($M+H$)⁺

Etapa 3:

- 25 La Etapa 3 se realizó de manera análoga a la Etapa 4 en la preparación del Intermedio 38, a partir de éster terc-butílico del ácido 4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-3-oxo-tetrahidropiran-4-il]carbámico (0,92 g, 2,41 mmol) para obtener después de purificación cromatográfica (eluyente: ciclohexano/EtOAc; gradiente de 100 % a 40 % de EtOAc), 0,190 g de estereoisómero CIS y 0,35 g de estereoisómero TRANS, ambos en forma de mezcla racémica.
 LC-MS (PROCEDIMIENTO 9): $T_r = 10,49$ min (estereoisómero CIS)
 30 MS (ESI): $m/z = 394$ ($M+H$)⁺

- RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,88 (s, 3H) 1,22-1,38 (m, 9H), 2,26-2,42 (m, 1H), 2,80 (td, $J = 13,54, 4,65$ Hz, 1H), 3,25-3,29 (m, 1H), 3,54-3,63 (m, 2H), 3,78 (dd a, $J = 11,37, 3,42$ Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 6,40 (s a, 1H), 8,18 (d a, $J = 11,61$ Hz, 1H), 8,81-,8,86 (m, 1H)

35 NOE : 6,40 (NH): 5,31 5,31 (OH): 6,40

LC-MS (PROCEDIMIENTO 9): $T_r = 10,76$ min (estereoisómero TRANS)
 MS (ESI): $m/z = 394$ ($M+H$)⁺

40 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,03 (d, $J = 2,93$ Hz, 3H), 1,10-1,44 (m, 9H), 1,96-2,03 (m, 1H), 3,06-3,18 (m, 1H), 3,24 (d, $J = 11,98$ Hz, 1H), 3,54-3,69 (m, 1H), 3,72-3,86 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 7,01 (s a, 1H), 8,09 (d a, $J = 11,74$ Hz, 1H), 8,79 (s, 1H)

45 NOE : 7,01 (NH): 1,02; 3,62; 3,77 4,71 (OH): 3,12; 3,24

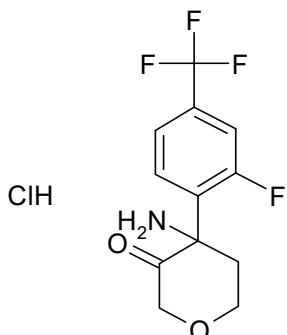
Etapa 4:

- 50 La Etapa 4 se realizó de manera análoga a la Etapa 5 en la preparación del Intermedio 38, a partir de TRANS éster terc-butílico del ácido [(R)-4-(3-fluoro-5-trifluorometilpiridin-2-il)-3-hidroxi-3-metiltetrahidropiran-4-il]carbámico (0,350 g, 0,89 mmol) para obtener 0,25 g del intermedio deseado 42, 4-amino-4-(3-fluoro-5-trifluorometilpiridin-2-il)-3-metiltetrahidropiran-3-ol, como sal de trifluoroacetato.

LC-MS (PROCEDIMIENTO 1): $T_r = 2,90$ min
 MS (APCI): $m/z = 295$ ($M+H$)⁺

55 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,00 (s, 3H), 1,87-1,93 (m, 1H), 3,14 (ddd, $J = 14,49, 9,72, 4,65$ Hz, 1H), 3,39-3,43 (m, 1H), 3,66-3,69 (m, 1H), 3,81-3,88 (m, 1H), 4,04 (dt, $J = 11,86, 4,34$ Hz, 1H), 5,48 (s a, 1H), 8,43-8,48 (m, 1H), 8,72 (s a, 3H), 8,94 (s, 1H)

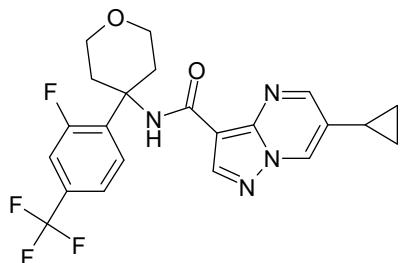
60 NOE : 8,72 (NH3⁺): 1,00; 1,90; 3,68; 3,84 1,0 (Me): 8,72; 1,89; 3,66

Intermedio 44:

Se disolvió éster terc-butílico del ácido [4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-oxotetrahidropiran-4-il]carbámico (obtenido en la Etapa 3 en la preparación del Intermedio 38; 90 mg, 0,23 mmol) en 1 ml de 1,4-dioxano. Se añadieron 1,67 ml de una solución 1,4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se desorbió dos veces con éter etílico para dar 70 mg del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 5 LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 3,70$ min
 MS (ESI pos): $m/z = 278$ ($M+H$)⁺

10

Compuestos de ejemplo::Ejemplo 1:

15

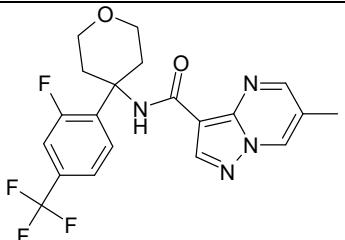
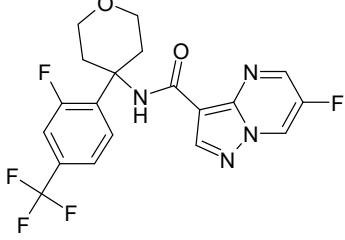
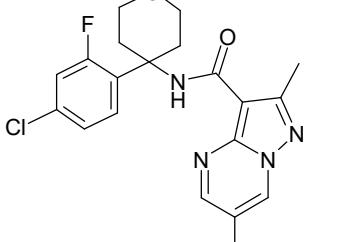
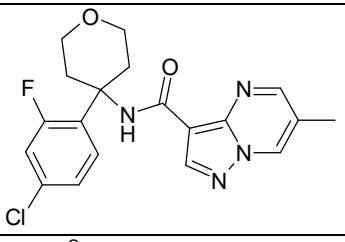
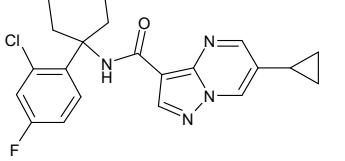
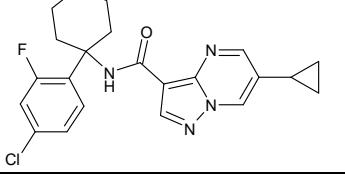
A una suspensión del Intermedio 5 (40,68 mg, 0,20 mmol) en 1,0 mL de DMF seca, se añadieron HATU (82,47 mg, 1,3 mmol) y DIPEA (0,11 ml, 0,67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió una solución del Intermedio 13 (50 mg, 0,17 mmol) en 1,0 ml de DMF seca y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con alúmina básica y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: agua/acetonitrilo; gradiente de 10 % a 100 % de acetonitrilo) para dar 62 mg del compuesto deseado.

20

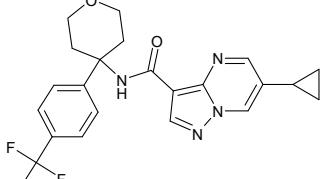
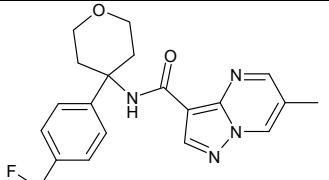
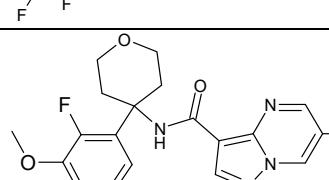
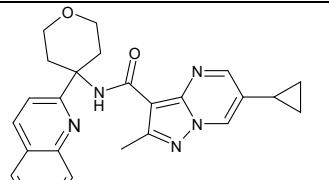
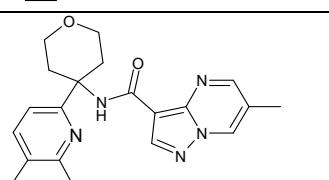
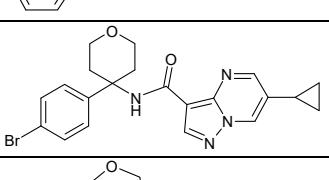
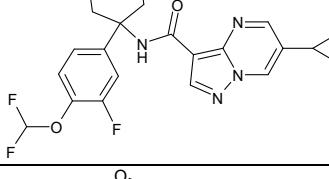
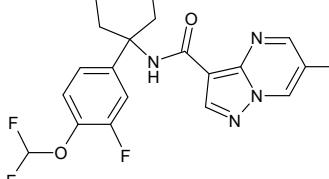
LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 4,78$ min
 MS (ESI pos): $m/z = 463$ ($M+H$)⁺

25

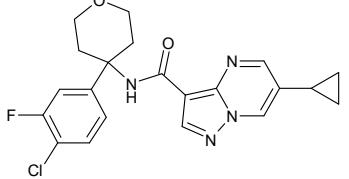
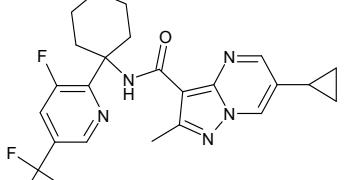
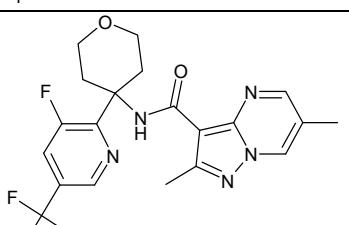
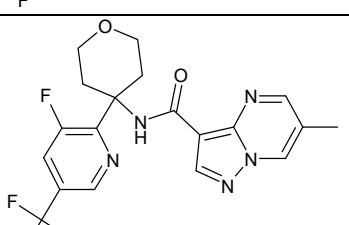
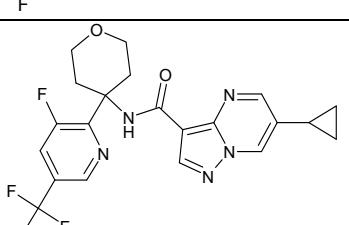
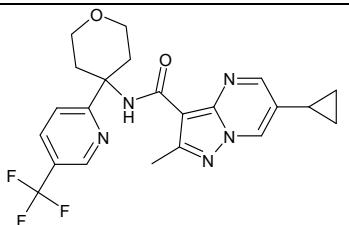
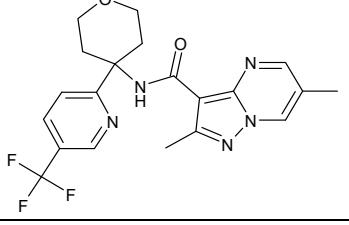
Los siguientes Ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 1 y se purificaron aplicando la técnica de purificación más adecuada, a partir de los correspondientes intermedios ácido y amina:

Ácido de partida	Amina de partida	Ej.	Estructura	MS [M+H] ⁺	m/z	T _r (min)	Procedimiento
2	13	2		423		4,53	PROCEDIMIENTO 1
6	13	3		427		3,50	PROCEDIMIENTO 10
8	14	4		403		0,90	PROCEDIMIENTO 6
2	14	5		389		4,28	PROCEDIMIENTO 1
5	25	6		415		4,67	PROCEDIMIENTO 1
5	14	7		415		4,78	PROCEDIMIENTO 1

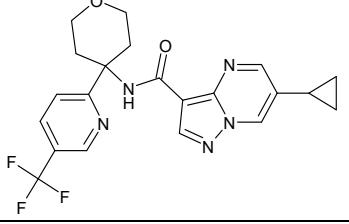
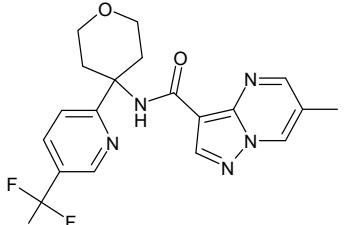
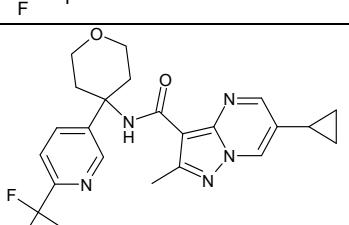
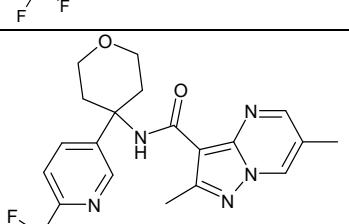
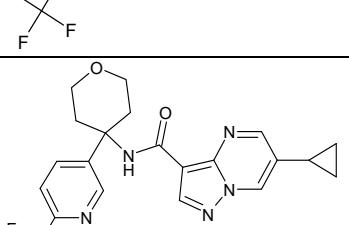
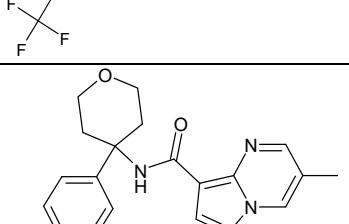
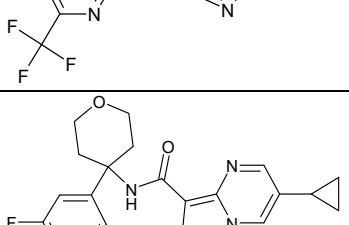
(continuación)

5	15	8		431	4,98	PROCEDIMIE NTO 1
2	15	9		405	4,40	PROCEDIMIE NTO 1
5	16	10		411	0,80	PROCEDIMIE NTO 7
12	17	11		428	3,21	PROCEDIMIE NTO 10
2	17	12		388	2,86	PROCEDIMIE NTO 10
5	18	13		441	0,87	PROCEDIMIE NTO 8
5	19	14		447	3,54	PROCEDIMIE NTO 10
2	19	15		421	3,26	PROCEDIMIE NTO 10

(continuación)

5	20	16		415	4,70	PROCEDIMIENTO 1
12	21	17		464	4,93	PROCEDIMIENTO 1
8	21	18		438	3,38	PROCEDIMIENTO 10
2	21	19		424	3,27	PROCEDIMIENTO 10
5	21	20		450	3,59	PROCEDIMIENTO 10
12	22	21		446	4,52	PROCEDIMIENTO 1
8	22	22		420	3,23	PROCEDIMIENTO 10

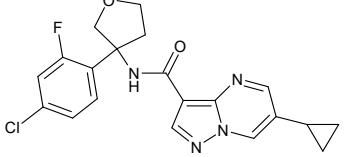
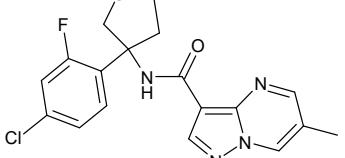
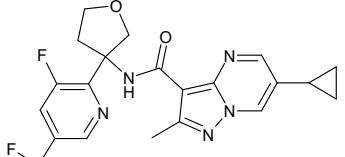
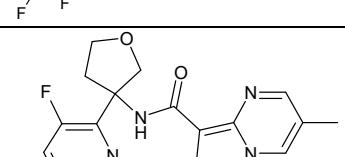
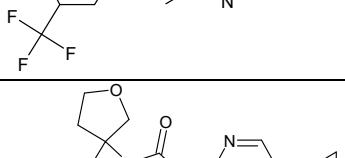
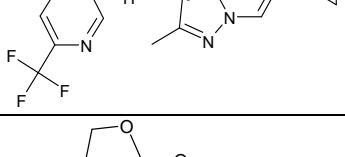
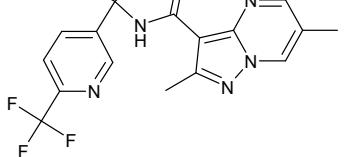
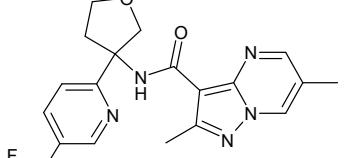
(continuación)

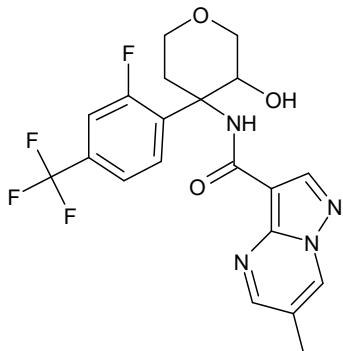
5	22	23		432	3,45	PROCEDIMIENTO 10
2	22	24		406	3,12	PROCEDIMIENTO 10
12	23	25		446	4,75	PROCEDIMIENTO 1
8	23	26		420	3,13	PROCEDIMIENTO 10
5	23	27		432	3,32	PROCEDIMIENTO 10
2	23	28		406	3,01	PROCEDIMIENTO 10
12	24	29		464	3,70	PROCEDIMIENTO 10

(continuación)

5	26	30 Mezcla racémica		449	3,87	PROCEDIMIE NTO 10
2	26	31 Mezcla racémica		423	3,60	PROCEDIMIE NTO 10
5	27	32 Mezcla racémica		[M+Na] ⁺ 453	4,78	PROCEDIMIE NTO 3
5	28	33 Mezcla racémica		447	4,83	PROCEDIMIE NTO 3
5	29	34 Mezcla racémica		435	4,92	PROCEDIMIE NTO 1
2	29	35 Mezcla racémica		409	3,44	PROCEDIMIE NTO 10
2	30	36 Mezcla racémica		391	3,36	PROCEDIMIE NTO 10
5	30	37 Mezcla racémica		417	4,77	PROCEDIMIE NTO 1

(continuación)

5	31	38 Mezcla racémica		401	4,71	PROCEDIMIE NTO 1
2	31	39 Mezcla racémica		[M+Na] ⁺ 397	2,81	PROCEDIMIE NTO 4
12	32	40 Mezcla racémica		450	3,63	PROCEDIMIE NTO 10
8	32	41 Mezcla racémica		424	3,32	PROCEDIMIE NTO 10
12	33	42 Mezcla racémica		432	3,47	PROCEDIMIE NTO 10
8	33	43 Mezcla racémica		406	3,14	PROCEDIMIE NTO 10
8	34	44 Mezcla racémica		406	3,25	PROCEDIMIE NTO 10
12	34	45 Mezcla racémica		432	3,53	PROCEDIMIE NTO 10

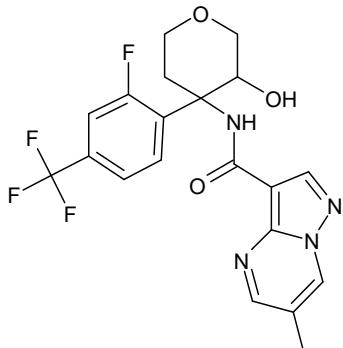
Ejemplo 46:

5 El Ejemplo 46 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, a partir del Intermedio ácido 2 (34,6 mg, 0,2 mmol) y el Intermedio aminoalcohol 35 (65 mg, 0,19 mmol) para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente: agua/acetonitrilo; gradiente de 10 % a 100 % de acetonitrilo), 27 mg del compuesto del título, como mezcla TRANS-racémica.

10 LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 3,70$ min
MS (ESI pos): $m/z = 439$ ($M+H$)⁺

15 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,40 (d, $J = 1,00$ Hz, 3H), 2,59-2,73 (m, 2H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,79-3,85 (m, 2H), 3,82 (d a, $J = 11,62$ Hz, 2H), 4,02 (d a, 1H), 4,10 (m, 1H), 5,33 (s a, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 7,99$ Hz, 1H), 7,73 (t, $J = 8,19$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 2,08$ Hz, 1H), 9,19 (dd, $J = 1,96, 1,10$ Hz, 1H)

NOE: 8,42 (NH): 4,10; 4,03; 3,65; 3,82 5,33 (OH): 4,10; 3,70

Ejemplo 47:

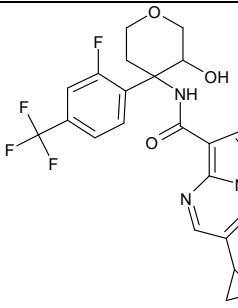
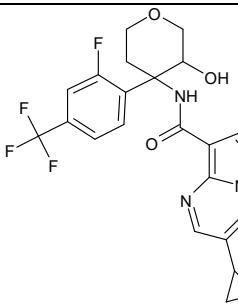
20 La elución adicional de la columna en la preparación del Ejemplo 46 dio 5 mg del compuesto del título, como mezcla CIS-racémica.

25 LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 3,97$ min
MS (ESI pos): $m/z = 439$ ($M+H$)⁺

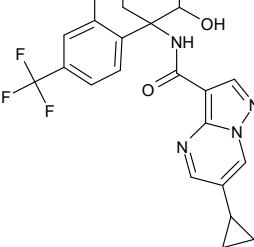
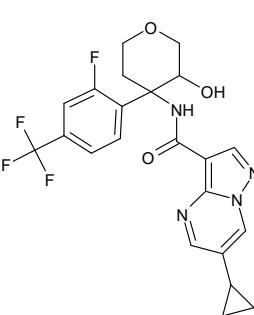
30 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,35-2,48 (m, 4H), 3,12 (d a, $J = 14,18$ Hz, 1H), 3,47 (t a, $J = 11,86$ Hz, 1H), 3,58 (t, $J = 10,76$ Hz, 1H), 3,72 (dd a, $J = 11,62, 2,57$ Hz, 1H), 3,74-3,84 (m, 1H), 4,10 (dd, $J = 10,03, 5,14$ Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 7,47-7,59 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 9,21 (dd, $J = 2,08, 1,10$ Hz, 1H)

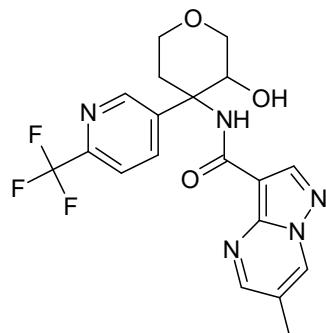
NOE: 8,62 (NH): 4,10; 5,66; 2,49; 3,78; 3,12 5,66(OH): 8,62; 4,10; 3,78; 3,12

35 Los siguientes Ejemplos se prepararon en analogía con el Ejemplo 46 y el Ejemplo 47 a partir de los correspondientes intermedios ácido y aminoalcohol:

Ácido de partida	Aminoalcohol de partida	Ej.	Estructura	MS [M+H] ⁺	m/z	T _r (min)	Procedimiento
5	35	48 mezcla TRANS- racémica		465		4,12	PROCEDIMIENTO 1
5	35	49 Mezcla CIS- racémica		465		4,33	PROCEDIMIENTO 1

Estereoquímica relativa asignada por RMN:

Ejemplo		Estereoquímica relativa	RMN-1H	NOE
48		TRANS Mezcla racémica	RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,94-1,11 (m, 4H), 2,11 (tt, J= 8,47, 5,10 Hz, 1H), 2,56-2,76 (m, 2H), 3,66 (td, J= 11,68, 2,08 Hz, 1H), 3,81 (d a, J= 11,25 Hz, 2H), 4,03 (d, J= 11,74 Hz, 1H), 4,09 (m, 1H), 5,33 (s a, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,54 (d, J= 8,03 Hz, 1H), 7,73 (t, J= 7,98 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,77 (d, J= 2,20 Hz, 1H), 9,13 (d, J= 2,20 Hz, 1H)	8,40 (NH): 4,09 5,33 (OH): 4,09
49		CIS- Mezcla racémica	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,86-1,07 (m, 4H), 2,06-2,16 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 3,12 (d a, J= 14,18 Hz, 1H), 3,26-3,29 (m, 1H), 3,47 (t a, J= 11,98 Hz, 1H), 3,58 (t, J= 10,76 Hz, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,78 (dd, J= 11,49, 5,14 Hz, 1H), 4,09 (dd, J= 10,27, 5,14 Hz, 1H), 5,66 (s a, 1H), 7,48-7,60 (m, 2H), 7,60-7,65 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,71 (d, J= 2,20 Hz, 1H), 9,14 (d, J= 1,71 Hz, 1H)	8,58 (NH): 5,66; 3,58; 3,47; 3,12 5,66(OH): 8,58; 3,77 4,09 (CH): 2,46

Ejemplo 50:

5 El Ejemplo 50 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, a partir del Intermedio ácido 2 (100 mg, 0,56 mmol) y el Intermedio aminoalcohol 36 (171,4 mg, 0,62 mmol) para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente: agua/acetonitrilo; gradiente de 0 % a 60 % de acetonitrilo), 209 mg del compuesto del título, como mezcla TRANS-racémica.

LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 3,04$ min
10 MS (ESI pos): $m/z = 422$ ($M+H$)⁺

15 RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,41 (s, 3H), 2,45-2,48 (m, 1H), 2,64-2,74 (m, 1H), 3,63-3,75 (m, 1H), 3,76-3,87 (m, 2H), 3,94 (d, $J = 4,89$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 11,74$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 5,67$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,22$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,31, 1,66$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,82 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 8,85 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 9,20 (dd, $J = 1,96, 0,98$ Hz, 1H)

NOE: 8,44 (NH): 4,08; 3,94; 3,68; 2,48 5,32(OH): 8,58; 3,78, 2,68 3,94 (CH): 8,44; 2,48

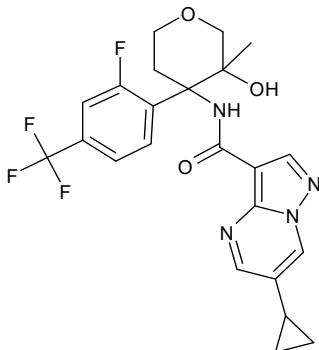
20 Los siguientes Ejemplos se prepararon en analogía con el Ejemplo 50 a partir de los correspondientes intermedios ácido y aminoalcohol:

Ácido de partida	Aminoalcohol de partida	Ej.	Estructura	MS [M+H] ⁺ m/z	T_r (min)	Procedimiento
12	36	51 mezcla TRANS-racémica		462	3,87	PROCEDIMIENTO 1
5	36	52 mezcla TRANS-racémica		448	3,58	PROCEDIMIENTO 1

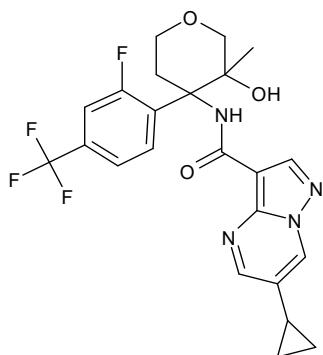
Estereoquímica relativa asignada por RMN:

Ejemplo		Estereoquímica relativa	RMN-1H
51		TRANS Mezcla racémica	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,86-1,07 (m, 4H), 2,03-2,17 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,49-2,5 (m, 1H), 2,68 (dt, J= 12,57, 4,40 Hz, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,77-3,88 (m, 3H), 4,10 (d, J= 12,13 Hz, 1H), 5,28 (d, J= 5,67 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 8,22 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 7,73 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,71 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,03 (d, J= 1,96 Hz, 1H)
52		TRANS Mezcla racémica	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,91-1,09 (m, 4H), 2,08-2,15 (m, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,59-2,78 (m, 1H), 3,64-3,75 (m, 1H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,92 (d a, J= 4,21 Hz, 1H), 4,08 (d, J= 11,93 Hz, 1H), 5,29 (d, J= 5,77 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 8,31 Hz, 1H), 8,10 (dd, J= 8,12, 2,15 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,77 (d, J= 2,15 Hz, 1H), 8,84 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 9,14 (d, J= 2,15 Hz, 1H)

5 **Ejemplo 53:**



- 10 El Ejemplo 53 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, a partir del Intermedio ácido 5 (98 mg, 0,48 mmol) y el Intermedio aminoalcohol 38 (198 mg, 0,48 mmol) para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente: agua/acetonitrilo; gradiente de 10 % a 80 % de acetonitrilo), 7 mg del compuesto del título, como mezcla CIS-racémica.
- 15 LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 4,45$ min
MS (ESI pos): $m/z = 479$ ($M+H$)⁺
- 20 NOE: 8,92 (NH): 5,38; 3,80 5,38(OH): 8,92; 3,80

Ejemplo 54:

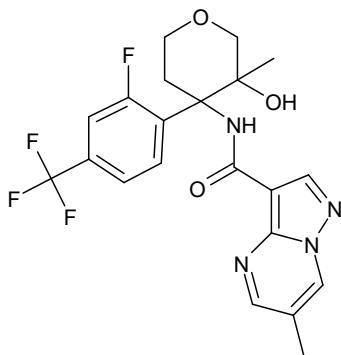
La elución adicional de la columna en la preparación del Ejemplo 53 dio 29 mg del compuesto del título, como una mezcla racémica (TRANS/CIS relación diastereoisomérica 92/8 determinada por RMN).

- 5 LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 4,45$ min
MS (ESI pos): $m/z = 479$ ($M+H$)⁺

10 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,95-1,07 (m, 4H), 1,10 (d, 3H), 2,12 (tt, $J = 8,44, 5,14$ Hz, 1H), 2,51-2,56 (m, 1H), 3,03 (dt, $J = 12,65, 4,28$ Hz, 1H), 3,53-3,65 (m, 2H), 3,74-3,76 (m, 1H), 3,88 (d, $J = 12,23$ Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 7,44-7,48 (dd, 1H), 7,53 (d, $J = 8,27$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 8,05$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 9,16 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H)

NOE: 8,48 (NH): 1,09; 3,88; 2,53 5,10(OH): 3,04, 3,57 1,09 (Me): 8,48; 3,57; 2,53; 3,88

15 **Ejemplo 55:**

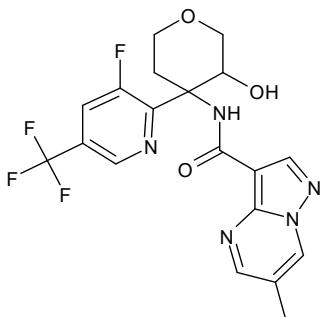


20 El Ejemplo 55 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, a partir del Intermedio ácido 2 (304 mg, 1,68 mmol) y el Intermedio aminoalcohol 38 (700 mg, 1,68 mmol) para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente: agua/acetonitrilo; gradiente de 10 % a 100 % de acetonitrilo), 300 mg del compuesto del título, como mezcla racémica (TRANS/CIS relación diastereoisomérica 96/4 determinada por RMN).

- LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 4,02$ min
MS (ESI pos): $m/z = 453$ ($M+H$)⁺

25 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,10 (d, $J = 1,00$ Hz, 3H), 2,41 (d, $J = 0,86$ Hz, 3H), 2,52-2,58 (m, 1H), 3,03 (d a, $J = 4,16$ Hz, 1H), 3,46-3,66 (m, 2H), 3,72-3,82 (m, 1H), 3,88 (d, $J = 12,23$ Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 7,46 (d a, $J = 12,72$ Hz, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,67 (t, $J = 8,23$ Hz, 1H), 8,35-8,39 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 9,18-9,24 (m, 1H)

30 NOE: 8,50 (NH): 1,10; 3,89; 3,64 5,10(OH): 3,03, 3,58 1,10 (Me): 8,50; 3,56; 3,89

Ejemplo 56:

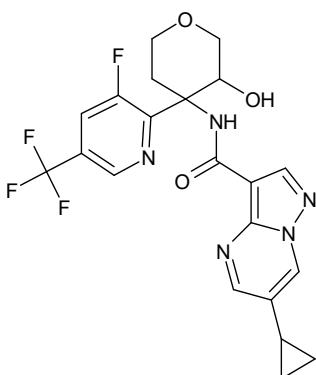
El Ejemplo 56 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, a partir del Intermedio ácido 2 (36 mg, 0,21 mmol) y el Intermedio aminoalcohol 39 (55 mg, 0,2 mmol) para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente: agua/acetonitrilo; gradiente de 10 % a 65 % de acetonitrilo), 52 mg del compuesto del título, como mezcla TRANS-racémica.

5 LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 3,57$ min
MS (ESI pos): $m/z = 440$ ($M+H$)⁺

10 RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,40 (s, 3H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,89 (dt, $J = 13,35, 4,40$ Hz, 1H), 3,65 (t a, $J = 11,30$ Hz, 1H), 3,79-3,89 (m, 2H), 4,01 (d, $J = 12,42$ Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 5,35 (s a, 1H), 8,11 (d, $J = 11,84$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 1,76$ Hz, 2H), 9,20 (s, 1H)

Ejemplo 57:

15



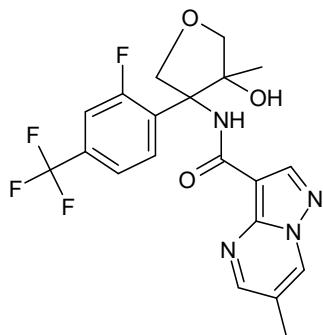
El Ejemplo 57 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, a partir del Intermedio ácido 5 (42 mg, 0,21 mmol) y el Intermedio aminoalcohol 39 (55 mg, 0,2 mmol) para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente: agua/acetonitrilo; gradiente de 10 % a 70 % de acetonitrilo), 48 mg del compuesto del título, como mezcla TRANS-racémica.

20 LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 4,00$ min
MS (ESI pos): $m/z = 466$ ($M+H$)⁺

25 RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,87-1,11 (m, 4H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,89 (dt, $J = 13,11, 4,11$ Hz, 1H), 3,64 (t a, $J = 11,54$ Hz, 1H), 3,78-3,89 (m, 2H), 4,01 (d, $J = 12,52$ Hz, 1H), 4,09 (s a, 1H), 5,35 (s a, 1H), 8,11 (d, $J = 11,93$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,14 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H)

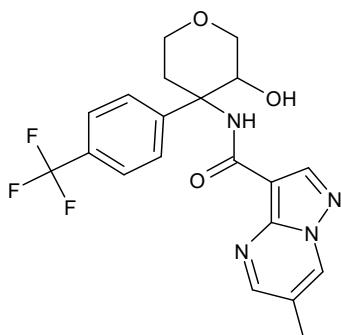
30

Ejemplo 58:



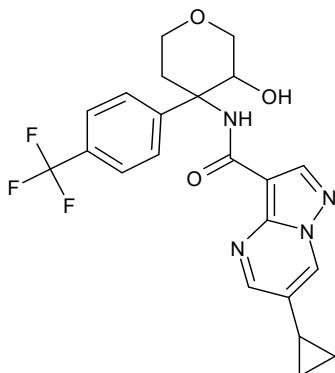
El Ejemplo 58 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, a partir del Intermedio ácido 2 (187 mg, 1,06 mmol) y el Intermedio aminoalcohol 41 (378 mg, 0,96 mmol) para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida

15 Ejemplo 59:



El Ejemplo 59 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, a partir del Intermedio ácido 2 (35,6 mg, 0,20 mmol) y el Intermedio aminoalcohol 42 (50 mg, 0,19 mmol) para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente: agua/acetonitrilo; gradiente de 10 % a 65 % de acetonitrilo), 42 mg del compuesto del título, como mezcla TRANS-racémica.

- 25
 LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 3,77$ min
 MS (ESI pos): $m/z = 421$ ($M+H$)⁺
 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,40 (d, $J= 0,98$ Hz, 3H), 2,51-2,54 (m, 1H), 2,62-2,70 (m, 1H), 3,67 (dt, $J= 11,68, 1,83$ Hz, 1H), 3,75-3,82 (m, 2H), 3,82-3,89 (m, 1H), 4,06 (d, $J= 11,49$ Hz, 1H), 5,14 (d a, $J= 4,16$ Hz, 1H), 7,62-7,70 (m, 4H), 8,35 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,80 (d, $J= 1,96$ Hz, 1H), 9,19 (dd, $J= 2,08, 1,10$ Hz, 1H)

Ejemplo 60:

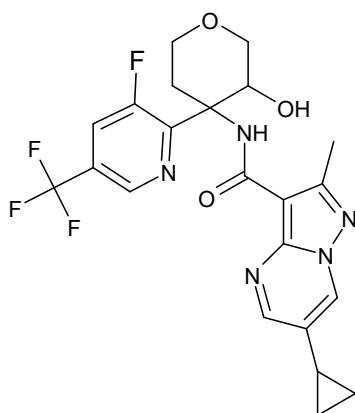
El Ejemplo 60 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, a partir del Intermedio ácido 5 (40,8 mg, 0,2 mmol) y el Intermedio aminoalcohol 42 (50 mg, 0,19 mmol) para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente: agua/acetonitrilo; gradiente de 10 % a 70 % de acetonitrilo), 39 mg del compuesto del título, como mezcla TRANS-racémica.

5 LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 4,07$ min
 MS (ESI pos): m/z = 424 ($M+H$)⁺

10 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,86-1,06 (m, 4H), 2,07-2,14 (m, 1H), 2,51-2,53 (m, 1H), 2,62-2,70 (m, 1H), 3,66 (dt, $J = 11,74, 1,71$ Hz, 1H), 3,75-3,87 (m, 3H), 4,07 (d, $J = 11,25$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 5,62$ Hz, 1H), 7,62-7,70 (m, 4H), 8,35 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 9,13 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H)

Ejemplo 61:

15



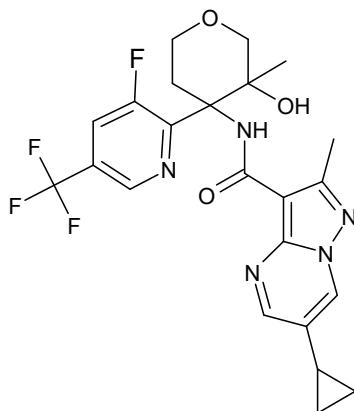
El Ejemplo 61 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, a partir del Intermedio ácido 12 (82 mg, 0,29 mmol) y el Intermedio aminoalcohol 39 (66,7 mg, 0,31 mmol) para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente: agua/acetonitrilo; gradiente de 10 % a 70 % de acetonitrilo), 110 mg del compuesto del título, como mezcla TRANS-racémica.

20 LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 4,22$ min
 MS (ESI pos): m/z = 480 ($M+H$)⁺

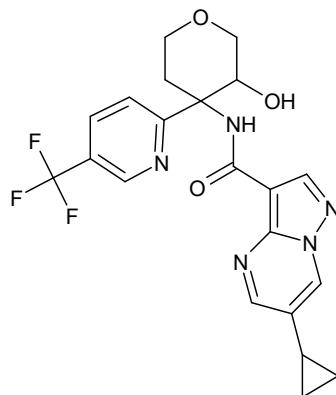
25 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,90-1,06 (m, 4H), 2,09 (tt, $J = 8,44, 5,14$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,88 (dt, $J = 13,27, 4,28$ Hz, 1H), 3,59-3,67 (m, 1H), 3,77-3,88 (m, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 4,08 (d a, $J = 5,14$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 5,62$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 11,86, 1,59$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 2,36$ Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,03 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H)

NOE: 8,69 (NH): 4,08; 2,47 3,64 5,32(OH): 3,82, 2,88 4,08 (CH): 8,69; 2,47

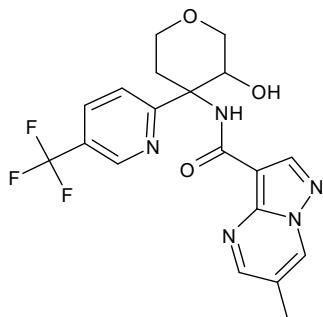
30

Ejemplo 62:

- El Ejemplo 62 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, a partir del Intermedio ácido 12 (103 mg, 0,6 mmol) y el Intermedio aminoalcohol 43 (250 mg, 0,6 mmol) para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente: agua/acetonitrilo; gradiente de 10 % a 70 % de acetonitrilo), 115 mg del compuesto del título, como mezcla TRANS-racémica.
- 5 LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 4,40$ min
MS (ESI pos): $m/z = 494$ ($M+H$)⁺
- 10 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,92-1,06 (m, 4H), 1,21 (d, $J = 3,18$ Hz, 3H), 2,10 (tt, $J = 8,47, 5,23$ Hz, 1H), 2,30-2,36 (m, 1H), 2,47-2,49 (m, 3H), 3,22-3,29 (m, 1H), 3,49-3,54 (m, 1H), 3,62 (t a, $J = 10,88$ Hz, 1H), 3,76-3,88 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 8,08 (dd, $J = 11,98, 1,47$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,05 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H)
- 15 NOE: 8,78 (NH): 1,21; 2,34; 3,62 4,96(OH): 3,51, 3,35 1,21 (Me): 8,78; 2,34

Ejemplo 63:

- El Ejemplo 63 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, a partir del Intermedio ácido 5 (45 mg, 0,22 mmol) y el Intermedio aminoalcohol 40 (55 mg, 0,21 mmol) para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente: agua/acetonitrilo; gradiente de 10 % a 70 % de acetonitrilo), 55 mg del compuesto del título, como mezcla TRANS-racémica.
- 20 LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 3,82$ min
MS (ESI pos): $m/z = 448$ ($M+H$)⁺
- 25 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,91-1,08 (m, 4H), 2,06-2,17 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,76-2,84 (m, 1H), 3,65-3,76 (m, 2H), 3,92 (td, $J = 11,23, 3,58$ Hz, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H), 4,04 (s a, 1H), 5,24 (d, $J = 4,03$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,44$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 8,50, 2,02$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 2,08$ Hz, 1H), 8,88 (dd, $J = 1,53, 0,79$ Hz, 1H), 9,13 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H)
- 30 NOE 8,43 (NH): 4,04; 2,44; 3,98 5,24 (OH): 3,66, 2,80 4,04 (CH): 8,43; 2,44

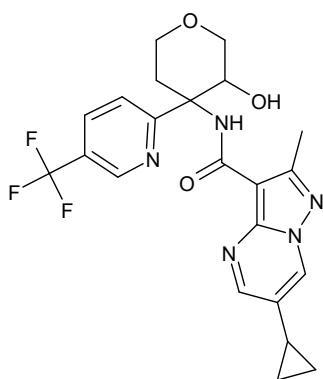
Ejemplo 64:

El Ejemplo 64 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, a partir del Intermedio ácido 2 (39 mg, 0,22 mmol) y el Intermedio aminoalcohol 40 (55 mg, 0,21 mmol) para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente: agua/acetonitrilo; gradiente de 10 % a 65 % de acetonitrilo), 31 mg del compuesto del título, como mezcla TRANS-racémica.

5 LC-MS (PROCEDIMIENTO 10): $T_r = 2,66$ min
MS (ESI pos): $m/z = 422(M+H)^+$

10 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,40 (s, 3H), 2,42 (s a, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 3,64-3,77 (m, 2H), 3,90-3,95 (m, 1H), 3,97 (d a, $J = 12,23$ Hz, 1H), 4,05 (s a, 1H), 5,24 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,44$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 8,47$, 2,11 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 1,90$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,19 (s, 1H)

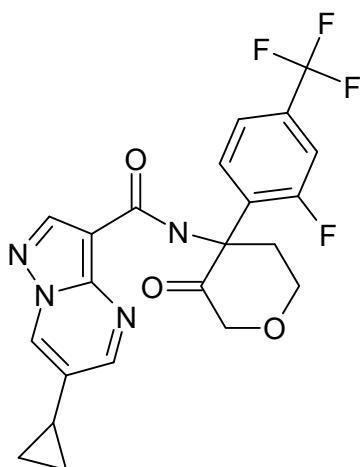
15 NOE: 8,45 (NH): 4,05; 2,44; 3,98; 3,68 5,24(OH): 3,72; 3,97; 2,80 4,05 (CH): 8,45; 2,44

Ejemplo 65:

20 El Ejemplo 65 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, a partir del Intermedio ácido 12 (78 mg, 0,36 mmol) y el Intermedio aminoalcohol 40 (90 mg, 0,34 mmol) para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente: agua/acetonitrilo; gradiente de 10 % a 70 % de acetonitrilo), 110 mg del compuesto del título, como mezcla TRANS-racémica.

25 LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 4,07$ min
MS (ESI pos): $m/z = 462(M+H)^+$

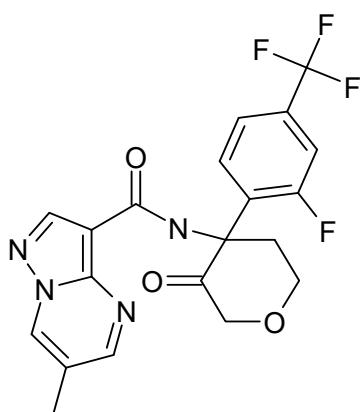
30 RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,90-1,07 (m, 4H), 2,09 (tt, $J = 8,59, 4,98$ Hz, 1H), 2,42-2,47 (m, 4H), 2,79 (ddd, $J = 13,66, 11,34, 4,34$ Hz, 1H), 3,64-3,76 (m, 2H), 3,91 (td, $J = 11,28, 3,59$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 12,35$ Hz, 1H), 3,98-3,99 (m, 1H), 4,02 (s a, 1H), 5,21 (d, $J = 4,52$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,44$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 8,50, 2,14$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 10,11$ Hz, 2H), 8,88 (dd, $J = 1,47, 0,73$ Hz, 1H), 9,02 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H)

Ejemplo 66:

- El Ejemplo 66 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, a partir del Intermedio ácido 5 (16,8 mg, 0,08 mmol) y el Intermedio aminoalcohol 44 (20 mg, 0,08 mmol) para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente: agua/acetonitrilo; gradiente de 0 % a 100 % de acetonitrilo), 11 mg del compuesto del título.
 5 LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 4,78$ min
 MS (ESI pos): $m/z = 463$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 67:

10



- El Ejemplo 67 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, a partir del Intermedio ácido 2 (19,7 mg, 0,11 mmol) y el Intermedio aminoalcohol 44 (35 mg, 0,11 mmol) para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente: agua/acetonitrilo; gradiente de 0 % a 100 % de acetonitrilo), 24 mg del compuesto del título.
 15 LC-MS (Procedimiento 1): $T_r = 4,40$ min
 MS (ESI pos): $m/z = 437$ ($M+H$)⁺

Ejemplos 68, 69, 70, 71:

20

- Los ejemplos 68, 69, 70 y 71 se sintetizaron de manera análoga al ejemplo 1, a partir del intermedio ácido 5 (150 mg, 0,74 mmol) y el intermedio aminoalcohol 37 (230 mg, 0,71 mmol) para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente: agua/acetonitrilo; gradiente de 0 % a 80 % de acetonitrilo), 143 mg de mezcla de los compuestos del título, que se obtuvieron como estereoisómeros individuales mediante separación por HPLC quiral.

25

Ej. N. ^o	Estructura	MS m/z [M+H] ⁺	T _r (min) [Procedimiento de LC-MS]	T _r (min) [Procedimiento de HPLC quiral]
68 CIS estereoisóm ero individual a		451	4,28 PROCEDIMIENT O 1	9,66 [C3]
69 CIS estereoisóm ero individual b		451	4,28 PROCEDIMIENT O 1	11,30 [C3]
70 TRANS estereoisóm ero individual a		451	4,21 PROCEDIMIENT O 1	16,32 [C3]
71 TRANS estereoisóm ero individual b		451	4,23 PROCEDIMIENT O 1	22,71 [C3]

Estereoquímica relativa asignada por RMN:

Ejemplo		Estereoquímica relativa	RMN-1H	NOE
68		CIS estereoisómero individual a	RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,94-1,06 (m, 4H), 2,07-2,14 (m, 1H), 3,58 (dd, J= 9,29, 5,14 Hz, 1H), 4,02 (dd, J= 9,29, 5,87 Hz, 1H), 4,14 (d, J= 9,78 Hz, 1H), 4,40 (s a, 1H), 4,80 (d, J= 10,03 Hz, 1H), 6,34 (s a, 1H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,63-7,68 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,72 (d, J= 2,20 Hz, 1H), 9,09-9,13 (m, 2H)	9,11 (NH): 6,34; 4,14; 6,34(OH): 9,11, 4,14 ; 3,58 4,40 (CH): 4,80
69		CIS estereoisómero individual b	RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,94-1,06 (m, 4H), 2,07-2,14 (m, 1H), 3,58 (dd, J= 9,29, 5,14 Hz, 1H), 4,02 (dd, J= 9,29, 5,87 Hz, 1H), 4,14 (d, J= 9,78 Hz, 1H), 4,40 (s a, 1H), 4,80 (d, J= 10,03 Hz, 1H), 6,34 (s a, 1H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,63-7,68 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,72 (d, J= 2,20 Hz, 1H), 9,09-9,13 (m, 2H)	9,11 (NH): 6,34; 4,14; 6,34(OH): 9,11, 4,14 ; 3,58 4,40 (CH): 4,80
70		TRANS estereoisómero individual a	RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,92-1,07 (m, 4H), 3,71-3,80 (m, 1H), 4,25 (dd, J= 9,78, 4,40 Hz, 1H), 4,35 (d, J= 8,80 Hz, 1H), 4,69 (d, J= 8,80 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 5,64 (s a, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,73 (t, J= 7,82 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,74 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 9,09-9,11 (m, 1H)	8,28 (NH): 4,69; 4,76; 5,64(OH): 4,35; 3,76 4,76 (CH): 8,28
71		TRANS estereoisómero individual b	RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,92-1,07 (m, 4H), 3,71-3,80 (m, 1H), 4,25 (dd, J= 9,78, 4,40 Hz, 1H), 4,35 (d, J= 8,80 Hz, 1H), 4,69 (d, J= 8,80 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 5,64 (s a, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,73 (t, J= 7,82 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,74 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 9,09-9,11 (m, 1H)	8,28 (NH): 4,69; 4,76; 5,64(OH): 4,35; 3,76 4,76 (CH): 8,28

Ejemplos 72, 73, 74, 75

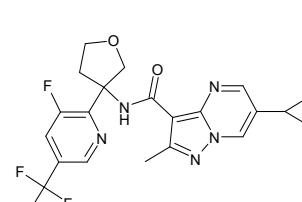
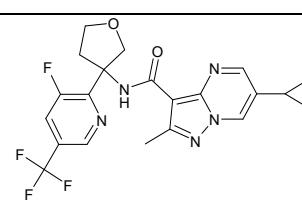
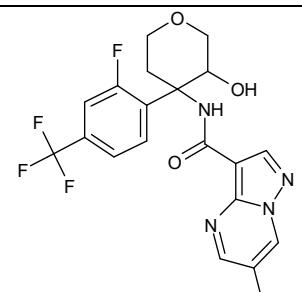
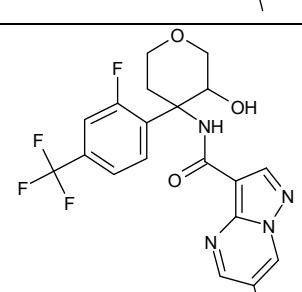
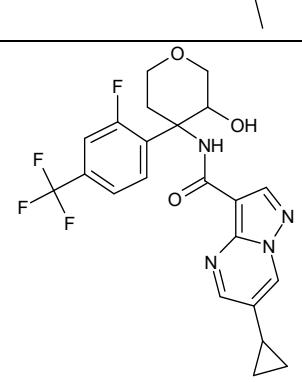
5

Los Ejemplos 72, 73, 74 y 75 se sintetizaron de forma análoga al Ejemplo 1, a partir del Intermedio ácido 2 (92 mg, 0,52 mmol) y el Intermedio aminoalcohol 37 (160 mg, contenido del 43 %, 0,26 mmol) para dar, después de dos subsiguientes purificaciones cromatográficas ultrarrápidas (eluyente: agua/acetonitrilo; gradiente de 0 % a 80 % de

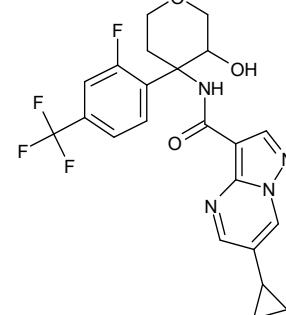
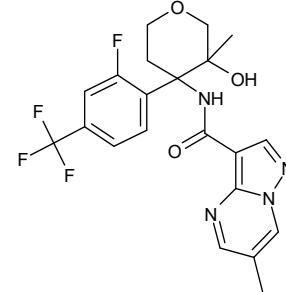
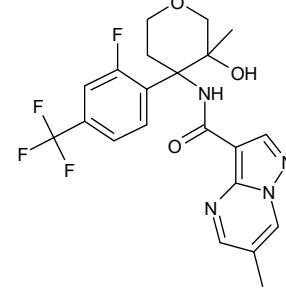
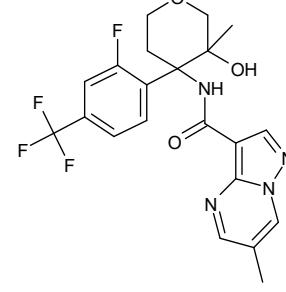
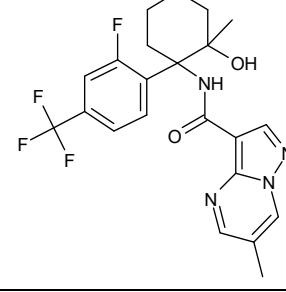
acetonitrilo; eluyente: DCM/alcohol isopropílico; gradiente de 0 % a 30 % de alcohol isopropílico), 110 mg de mezcla de los compuestos del título, que se obtuvieron como estereoisómeros individuales mediante separación por HPLC quiral.

Ej. N. ^o	Estructura	MS m/z [M+H] ⁺	T _r (min) [Procedimiento de LC-MS]	T _r (min) [Procedimiento de HPLC quiral]
72 CIS estereoisóm ero individual a		425	3,84 PROCEDIMIENT O 1	12,08 [C3]
73 CIS estereoisóm ero individual b		425	3,85 PROCEDIMIENT O 1	13,41 [C3]
74 TRANS estereoisóm ero individual a		425	3,75 PROCEDIMIENT O 1	22,54 [C3]
75 TRANS estereoisóm ero individual b		425	3,78 PROCEDIMIENT O 1	26,59 [C3]

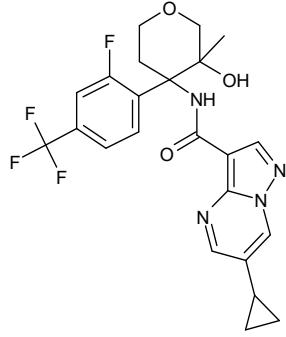
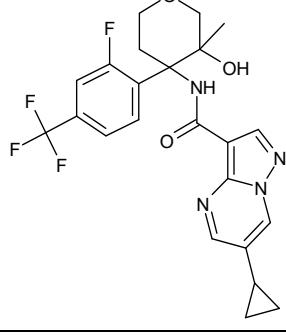
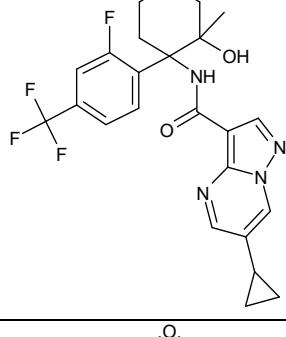
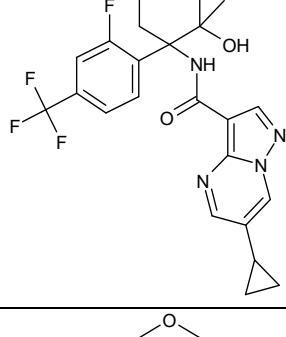
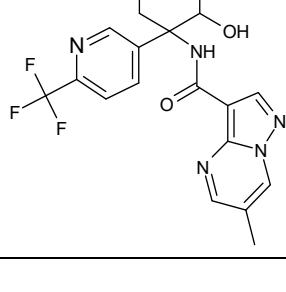
Los siguientes ejemplos se obtuvieron como estereoisómeros individuales mediante separación por HPLC quiral de la mezcla racémica correspondiente:

N.º de Ej. de mezcla racémica de partida	Ej. N.º	Estructura	MS m/z [M+H] ⁺	T _r (min) [Procedimiento de LC-MS]	T _r (min) [Procedimiento de HPLC quiral]
40	80 a Estereoisómero individual a		450	3,89 PROCEDIMIENTO 10	5,98 [C1]
40	80b estereoisómero individual b		450	3,89 PROCEDIMIENTO 10	6,76 [C1]
46 mezcla TRANS-racémica	81a estereoisómero individual TRANS a		439	3,67 PROCEDIMIENTO 1	11,19 [C4]
46 mezcla TRANS-racémica	81b estereoisómero individual TRANS b		439	3,67 PROCEDIMIENTO 1	13,99 [C4]
48 mezcla TRANS-racémica	82a estereoisómero individual TRANS a		465	3,41 PROCEDIMIENTO 10	11,78 [C4]

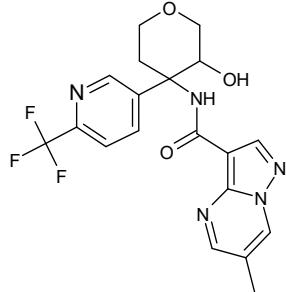
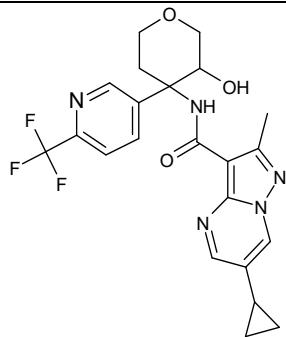
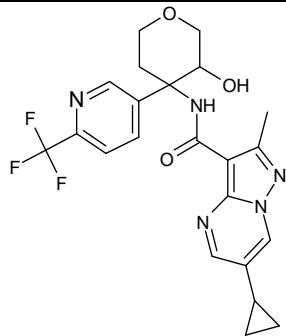
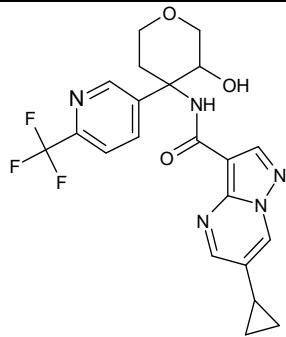
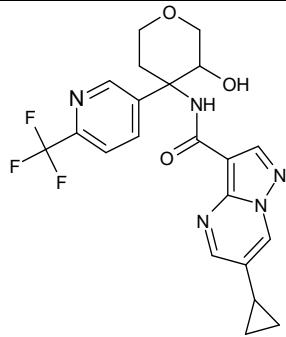
(continuación)

48 mezcla TRANS- racémica	82b estereoisóm ero individual TRANS b		465	3,41 PROCEDIMIE NTO 10	14,22 [C4]
55 mezcla racémica TRANS /CIS 96/4	83a estereoisóm ero individual TRANS a		453	PROCEDIMIE NTO 1	11,71 [C3]
55 mezcla racémica TRANS /CIS 96/4	83b estereoisóm ero individual TRANS b		453	4,07 PROCEDIMIE NTO 1	26,90 [C3]
55 mezcla racémica TRANS /CIS 96/4	84a estereoisóm ero individual CIS a		453	4,07 PROCEDIMIE NTO 1	13,67 [C3]
55 mezcla racémica TRANS /CIS 96/4	84b estereoisóm ero individual CIS b		453	4,07 PROCEDIMIE NTO 1	18,13 [C3]

(continuación)

54 mezcla racémica TRANS/CIS 92/8	85a estereoisóm ero individual CIS a		479	4,48 PROCEDIMIE NTO 1	5,46 [C1]
54 TRANS/CIS 92/8 Mezcla racémica	85b estereoisóm ero individual CIS b		479	4,48 PROCEDIMIE NTO 1	6,73 [C1]
54 TRANS/CIS 92/8 Mezcla racémica	86a estereoisóm ero individual TRANS a		479	4,48 PROCEDIMIE NTO 1	6,08 [C1]
54 mezcla racémica TRANS/CIS 92/8	86b estereoisóm ero individual TRANS b		479	4,48 PROCEDIMIE NTO 1	10,75 [C1]
50 mezcla TRANS- racémica	87a estereoisóm ero individual TRANS a		422	3,08 PROCEDIMIE NTO 1	9,97 [C6]

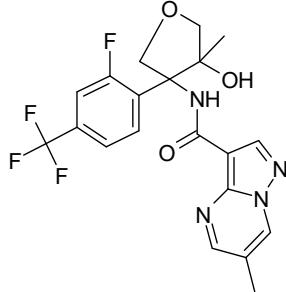
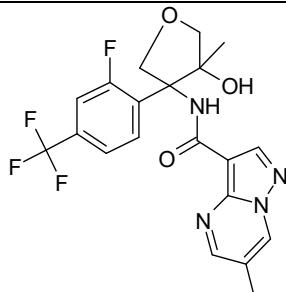
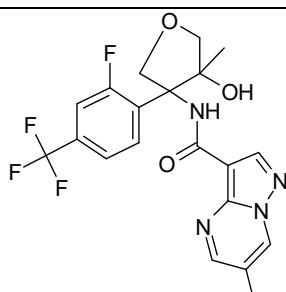
(continuación)

50 mezcla TRANS- racémica	87b estereoisóm ero individual TRANS b		422	3,08 PROCEDIMIE NTO 1	12,98 [C6]
51 mezcla TRANS- racémica	88a estereoisóm ero individual TRANS a		462	3,87 PROCEDIMIE NTO 1	7,71 [C1]
51 mezcla TRANS- racémica	88b estereoisóm ero individual TRANS b		462	3,87 PROCEDIMIE NTO 1	9,49 [C1]
52 mezcla TRANS- racémica	89a estereoisóm ero individual TRANS a		448	3,60 PROCEDIMIE NTO 1	11,82 [C6]
52 mezcla TRANS- racémica	89b estereoisóm ero individual TRANS b		448	3,60 PROCEDIMIE NTO 1	16 [C6]

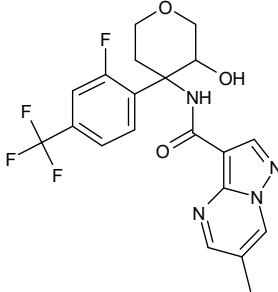
(continuación)

61 mezcla TRANS- racémica	90a TRANS estereoisóm ero individual a		480	4,22 PROCEDIMIE NTO 1	4,9 [C7]
61 mezcla TRANS- racémica	90b TRANS estereoisóm ero individual b		480	4,22 PROCEDIMIE NTO 1	5,54 [C7]
62 mezcla TRANS- racémica	91a TRANS estereoisóm ero individual a		494	4,4 PROCEDIMIE NTO 1	6,68 [C1]
62 mezcla TRANS- racémica	91b TRANS estereoisóm ero individual b		494	4,4 PROCEDIMIE NTO 1	12,94 [C1]
58 mezcla racémica TRANS/CIS 91/9	92a CIS Estereoisóm ero individual a		439	3,16 PROCEDIMIE NTO 10	4,76 [C1]

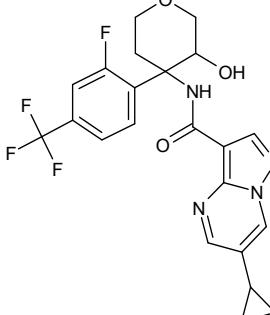
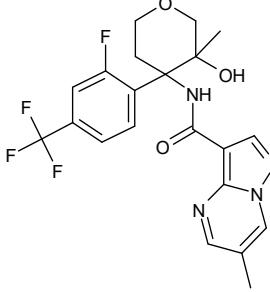
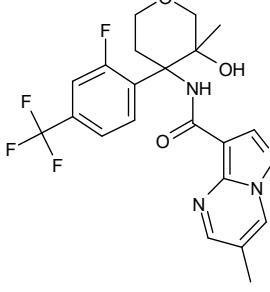
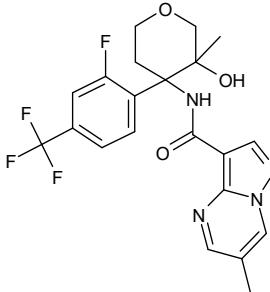
(continuación)

58 mezcla racémica TRANS/CIS 91/9	92b CIS Estereoisóm ero individual b		439	3,16 PROCEDIMIE NTO 10	8,24 [C1]
58 mezcla racémica TRANS/CIS 91/9	93a TRANS Estereoisóm ero individual a		439	3,16 PROCEDIMIE NTO 10	7,20 [C1]
58 mezcla racémica TRANS/CIS 91/9	93b TRANS Estereoisóm ero individual b		439	3,16 PROCEDIMIE NTO 10	16,60 [C1]

Estereoquímica relativa asignada por RMN:

Ejemplo		Estereoquímica relativa	RMN-1H	NOE
81a		estereoisómero individual TRANS a	RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,40 (s, 3H), 2,60-2,71 (m, 2H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,82 (d a, J= 11,98 Hz, 2H), 4,03 (d, J= 11,74 Hz, 1H), 4,08-4,11 (m, 1H), 5,32 (d, J= 5,38 Hz, 1H), 7,46-7,56 (m, 2H), 7,73 (t, J= 7,51 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,81 (d, J= 2,20 Hz, 1H), 9,17- 9,19 (m, 1	8,42 (NH): 4,08; 4,03; 3,65; 3,82 5,32 (OH): 4,10; 3,70.

(continuación)

82a		estereoisómero individual TRANS a	RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,93-1,06 (m, 4H), 2,10 (tt, J= 8,38, 5,20 Hz, 1H), 2,59-2,71 (m, 2H), 3,66 (dt, J= 11,68, 2,08 Hz, 1H), 3,81 (d a, J= 11,25 Hz, 2H), 4,03 (d, J= 11,86 Hz, 1H), 4,09 (d a, J= 4,65 Hz, 1H), 5,32 (d, J= 5,38 Hz, 1H), 7,48 (d, J= 12,47 Hz, 1H), 7,54 (dd, J= 8,31, 1,22 Hz, 1H), 7,73 (t, J= 8,19 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,77 (d, J= 2,20 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H)	8,40 (NH): 4,09 5,32(OH): 4,09
83a		estereoisómero individual TRANS a	RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,10 (d, J= 2,57 Hz, 3H), 2,41 (d, J= 0,73 Hz, 3H), 2,52-2,57 (m, 1H), 3,03 (d a, J= 4,40 Hz, 1H), 3,56-3,58 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,75 (dd a, J= 11,49, 2,57 Hz, 1H), 3,88 (d, J= 12,23 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 7,46 (dd, J= 12,78, 1,41 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,31, 1,34 Hz, 1H), 7,67 (t, J= 8,25 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,83 (d, J= 2,08 Hz, 1H), 9,23 (dd, J= 1,96, 1,10 Hz, 1H)	8,50 (NH): 1,10; 3,88; 2,53 5,10(OH): 3,57, 3,03 1,10 (Me): 8,50; 3,88; 2,53
84a		estereoisómero individual CIS a	RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,12 (s, 2H), 2,36-2,47 (m, 3H), 2,67-2,84 (m, 1H), 2,98 (d a, J= 14,18 Hz, 1H), 3,47 (d, J= 11,00 Hz, 1H), 3,56 (t a, J= 11,98 Hz, 1H), 3,75 (dd a, J= 11,37, 3,55 Hz, 1H), 3,81 (d, J= 11,25 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,70 (t, J= 8,07 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,77 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,18 (dd, J= 2,08, 1,10 Hz, 1H)	8,96 (NH): 5,39; 2,73 5,39(OH): 8,96; 2,73
84b		estereoisómero individual CIS b	RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,12 (s, 2H), 2,36-2,47 (m, 3H), 2,67-2,84 (m, 1H), 2,98 (d a, J= 14,18 Hz, 1H), 3,47 (d, J= 11,00 Hz, 1H), 3,56 (t a, J= 11,98 Hz, 1H), 3,75 (dd a, J= 11,37, 3,55 Hz, 1H), 3,81 (d, J= 11,25 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,70 (t, J= 8,07 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,77 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,18 (dd, J= 2,08, 1,10 Hz, 1H)	8,96 (NH): 5,39; 2,73 5,39(OH): 8,96; 2,73

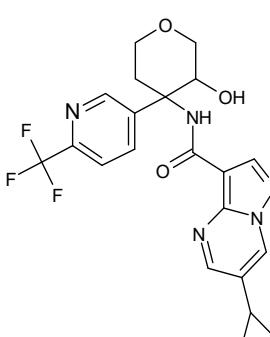
(continuación)

83b		estereoisómero individual TRANS b	RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,10 (d, J= 2,57 Hz, 3H), 2,41 (d, J= 0,73 Hz, 3H), 2,52-2,57 (m, 1H), 3,03 (d a, J= 4,40 Hz, 1H), 3,56-3,58 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,75 (dd a, J= 11,49, 2,57 Hz, 1H), 3,88 (d, J= 12,23 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 7,46 (dd, J= 12,78, 1,41 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,31, 1,34 Hz, 1H), 7,67 (t, J= 8,25 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,83 (d, J= 2,08 Hz, 1H), 9,23 (dd, J= 1,96, 1,10 Hz, 1H) 8,50 (NH): 1,10; 3,88; 2,53 5,10(OH): 3,57, 3,03 1,10 (Me): 8,50; 3,88; 2,53
85a		estereoisómero individual CIS a	RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,94-1,07 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 2,12 (tt, J= 8,38, 5,20 Hz, 1H), 2,72 (t a, J= 11,98 Hz, 1H), 2,98 (d a, J= 13,69 Hz, 1H), 3,47 (d, J= 11,25 Hz, 1H), 3,56 (t a, J= 11,74 Hz, 1H), 3,75 (dd a, J= 11,37, 3,30 Hz, 1H), 3,81 (d, J= 11,25 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 7,46-7,56 (m, 2H), 7,70 (t, J= 8,07 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,72 (d, J= 2,20 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,12 (d, J= 2,20 Hz, 1H) 8,92 (NH): 5,38; 3,81; 3,56 5,38(OH): 8,92; 1,12 (Me): 3,47; 2,72
86a		estereoisómero individual TRANS a	RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,95-1,07 (m, 5H), 1,10 (d, J= 2,57 Hz, 2H), 2,12 (tt, J= 8,44, 5,14 Hz, 1H), 2,51-2,56 (m, 1H), 3,03 (dt, J= 12,65, 4,28 Hz, 1H), 3,54-3,59 (m, 1H), 3,62 (t, J= 11,25 Hz, 1H), 3,75 (dd a, J= 11,25, 2,45 Hz, 1H), 3,88 (d, J= 12,23 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 7,46 (d a, J= 12,96 Hz, 1H), 7,47-7,56 (m, 1H), 7,59-7,71 (m, 1H), 8,35-8,40 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,79 (d, J= 2,20 Hz, 1H), 9,16 (d, J= 2,20 Hz, 1H) 8,48 (NH): 1,10; 3,88; 2,53 5,10(OH): 3,57; 3,03 1,10 (Me): 8,48; 3,88; 2,53

(continuación)

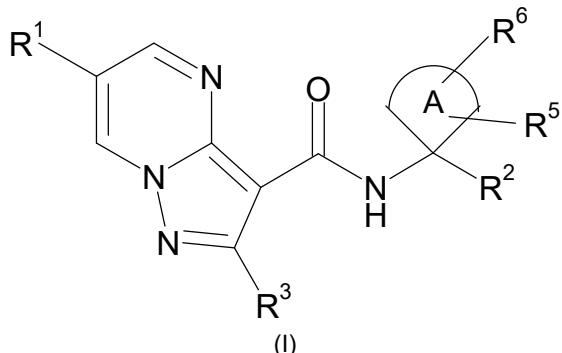
85b		estereoisómero individual CIS b	RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,94-1,07 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 2,12 (tt, J= 8,38, 5,20 Hz, 1H), 2,72 (t a, J= 11,98 Hz, 1H), 2,98 (d a, J= 13,69 Hz, 1H), 3,47 (d, J= 11,25 Hz, 1H), 3,56 (t a, J= 11,74 Hz, 1H), 3,75 (dd a, J= 11,37, 3,30 Hz, 1H), 3,81 (d, J= 11,25 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 7,46-7,56 (m, 2H), 7,70 (t, J= 8,07 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,72 (d, J= 2,20 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,12 (d, J= 2,20 Hz, 1H) 8,92 (NH): 5,38; 3,81; 3,56 5,38(OH): 8,92; 1,12 (Me): 3,47; 2,72	
86b		estereoisómero individual TRANS b	RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,95-1,07 (m, 5H), 1,10 (d, J= 2,57 Hz, 2H), 2,12 (tt, J= 8,44, 5,14 Hz, 1H), 2,51-2,56 (m, 1H), 3,03 (dt, J= 12,65, 4,28 Hz, 1H), 3,54-3,59 (m, 1H), 3,62 (t, J= 11,25 Hz, 1H), 3,75 (dd a, J= 11,25, 2,45 Hz, 1H), 3,88 (d, J= 12,23 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 7,46 (d a, J= 12,96 Hz, 1H), 7,47-7,56 (m, 1H), 7,59-7,71 (m, 1H), 8,35-8,40 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,79 (d, J= 2,20 Hz, 1H), 9,16 (d, J= 2,20 Hz, 1H) 8,48 (NH): 1,10; 3,88; 2,53 5,10(OH): 3,57; 3,03 1,10 (Me): 8,48; 3,88; 2,53	
87a		estereoisómero individual TRANS a	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,41 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,63-2,74 (m, 1H), 3,63-3,75 (m, 1H), 3,76-3,87 (m, 2H), 3,94 (d a, J= 4,89 Hz, 1H), 4,08 (d, J= 11,74 Hz, 1H), 5,30 (d, J= 5,67 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 8,22 Hz, 1H), 8,10 (dd, J= 8,31, 1,66 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,82 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 8,85 (d, J= 1,76 Hz, 1H), 9,20 (dd, J= 1,96, 0,98 Hz, 1H) 8,44 (NH): 4,08; 3,94; 2,47 5,30(OH): 3,81, 2,68 3,94 (CH): 8,44; 2,47	
88a		estereoisómero individual TRANS a	RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,87-0,99 (m, 2H), 1,00-1,06 (m, 2H), 2,10 (tt, J= 8,47, 5,10 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,51-2,53 (m, 1H), 2,64-2,71 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,77-3,88 (m, 3H), 4,10 (d, J= 11,49 Hz, 1H), 5,29 (s a, 1H), 7,84 (d, J= 8,07 Hz, 1H), 8,08 (dd, J= 8,19, 2,08 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,71 (d, J= 2,20 Hz, 1H), 8,83 (d, -)	-

(continuación)

			J= 2,20 Hz, 1H), 9,04 (d, J= 1,71 Hz, 1H)	
89b	 <p>estereoisómero individual TRANS b</p>		<p>RMN-1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,92-1,07 (m, 4H), 2,12 (tt, J= 8,47, 5,10 Hz, 1H), 2,44-2,48 (m, 1H), 2,64-2,72 (m, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,92 (d a, J= 5,87 Hz, 1H), 4,09 (d, J= 11,49 Hz, 1H), 5,29 (d, J= 6,11 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 8,07 Hz, 1H), 8,10 (dd, J= 8,19, 2,08 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,77 (d, J= 2,20 Hz, 1H), 8,84 (d, J= 2,20 Hz, 1H), 9,14 (d, J= 2,20 Hz, 1H)</p>	-

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

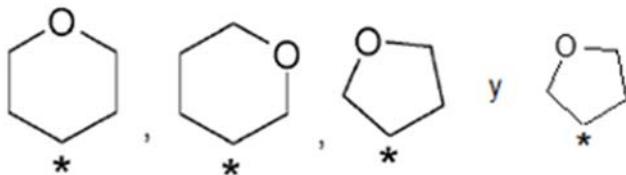


5

donde

10

- A se selecciona del grupo A^a que consiste en



donde los grupos mencionados anteriormente están sustituidos con un R⁵ y un R⁶;

R¹ se selecciona del grupo de R¹^a que consiste en halógeno, alquil C₁-3- y cicloalquil C₃-6-

donde los grupos alquil C₁-3- y cicloalquil C₃-6- mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, NC- y HO-;

R² se selecciona del grupo de R²^a que consiste en

arilo y heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes R⁴;

R³ se selecciona del grupo de R³^a que consiste en

H- y alquil C₁-3-,

donde los grupos alquilo C₁-3 mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno;

R⁴ se selecciona independientemente entre sí del grupo de R⁴^a que consiste en

halógeno, NC-, HO-, alquil C₁-4- y alquil C₁-3-O-

donde los grupos alquil C₁-4- y alquil C₁-3-O- mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en HO- y F-;

15

R⁵ se selecciona del grupo R⁵^a que consiste en

H-, halógeno, NC-, HO- y alquil C₁-3-,

donde el grupo alquil C₁₋₃- mencionado anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en HO- y F-

o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo O=;

R⁶ se selecciona del grupo de R^{6a} que consiste en

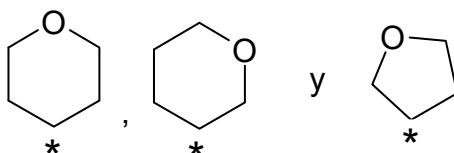
H-, halógeno, NC-, HO- y alquil C₁₋₃-,

donde el grupo alquil C₁₋₃- mencionado anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en HO- y F-

o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo O=;

o una sal del mismo.

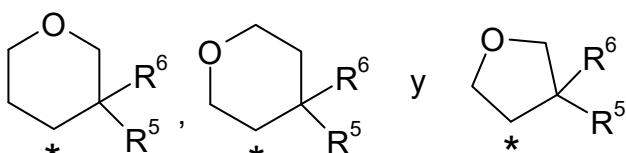
2. A Un compuesto según la reivindicación 1, donde:
se selecciona del grupo de A^b que consiste en



donde los grupos mencionados anteriormente están sustituidos con un R⁵ y un R⁶.

5 o una sal del mismo.

3. A Un compuesto según la reivindicación 1, donde:
se selecciona del grupo de A^c que consiste en



o una sal del mismo.

- 10 4. R¹ Un compuesto según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 y 3, donde
se selecciona del grupo de R^{1b} que consiste en

F-, Cl-, alquil C₁₋₃- y cicloalquil C₃₋₆-,

donde los grupos alquil C₁₋₃- y cicloalquil C₃₋₆- mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F-,
o una sal del mismo.

5. R¹ Un compuesto según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 y 3, donde
se selecciona del grupo de R^{1c} que consiste en

F-, H₃C- y ciclopropil-,

o una sal del mismo.

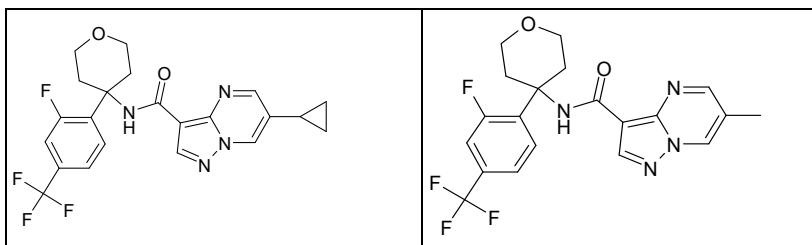
- 15 6. R² Un compuesto según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 y 5, donde
se selecciona del grupo de R^{2b} que consiste en

quinolinilo, fenilo y piridinilo,

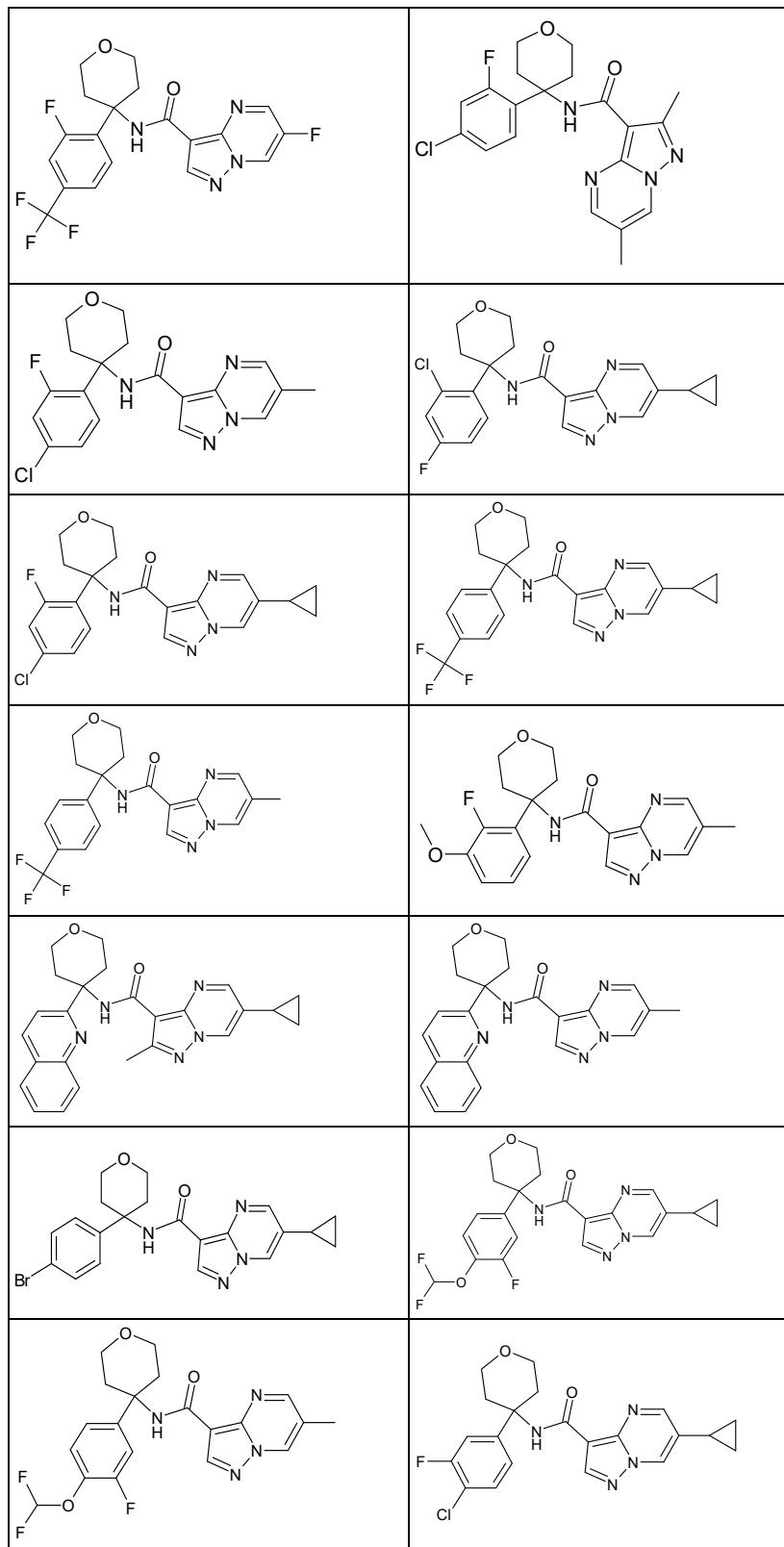
donde los grupos quinolina, fenilo y piridilo mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes R⁴,

o una sal del mismo.

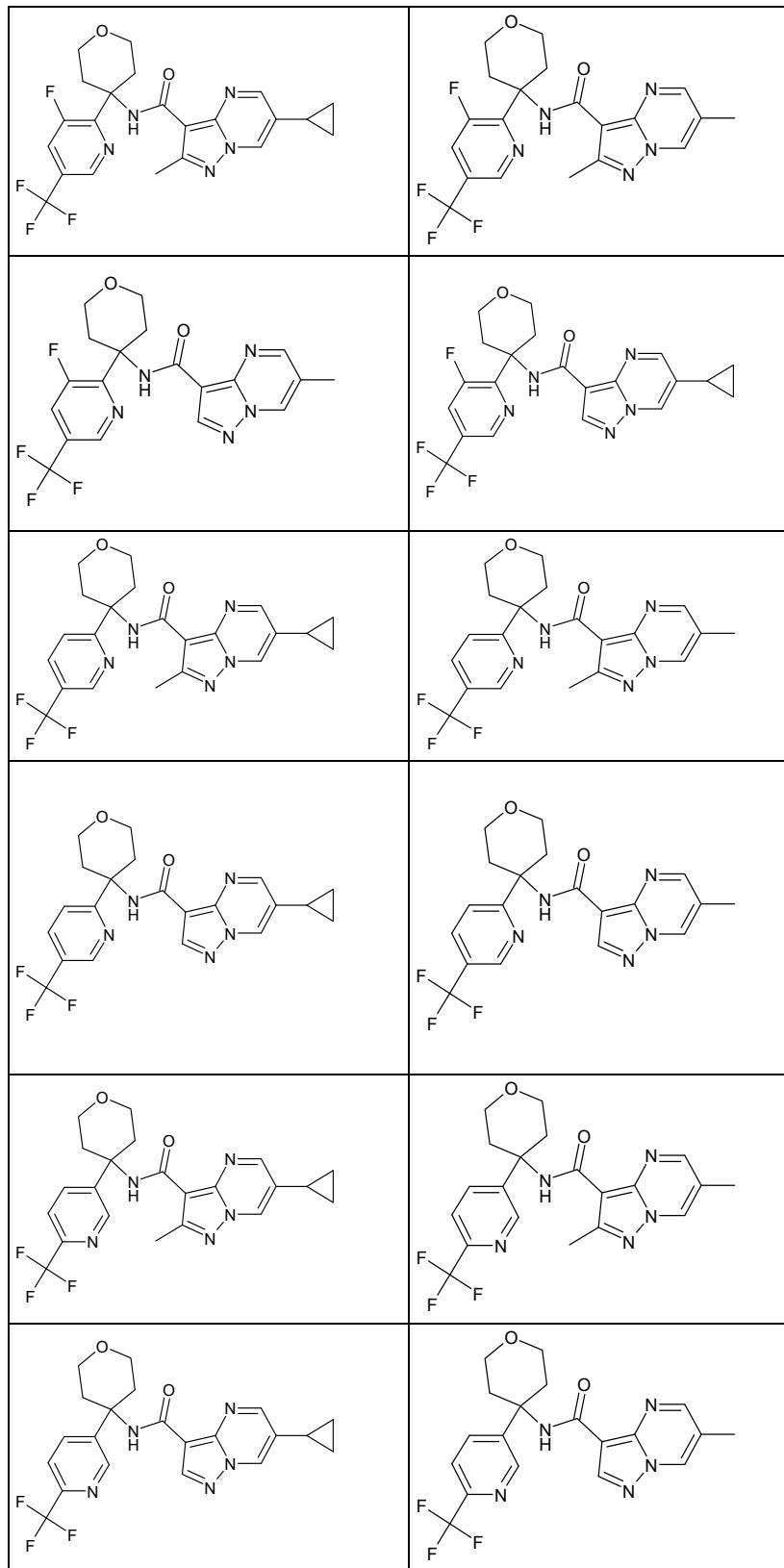
7. R^2 Un compuesto según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 y 5, donde se selecciona del grupo de R^{2c} que consiste en
fenilo y piridilo,
donde los grupos fenilo y piridilo mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituyentes R^4 ,
o una sal del mismo.
8. R^3 Un compuesto según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 y 7, donde se selecciona del grupo de R^{3b} que consiste en
 H -, H_3C -, F_3C -, F_2HC -, FH_2C - y F_3C -,
o una sal del mismo.
- 5 9. R^4 Un compuesto según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 y 8, donde se selecciona independientemente entre sí del grupo de R^{4b} que consiste en
halógeno, alquil C_{1-4} y alquil $C_{1-3}O$ -
donde los grupos alquil C_{1-4} y alquil $C_{1-3}O$ - mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en HO - y F -,
o una sal del mismo.
- 10 10. R^5 Un compuesto según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 y 9, donde se selecciona del grupo de R^{5b} que consiste en
 H -, HO - y alquil C_{1-2} -,
donde los grupos alquil C_{1-2} mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 F -.
o R^5 y R^6 juntos forman un grupo $O=$,
o una sal del mismo.
11. R^6 Un compuesto según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 10, donde se selecciona del grupo de R^{6b} que consiste en
 H - y alquil C_{1-2} -,
donde los grupos alquil C_{1-2} mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 F -.
o R^5/R^6 juntos forman un grupo $O=$,
o una sal del mismo.
- 15 12. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en



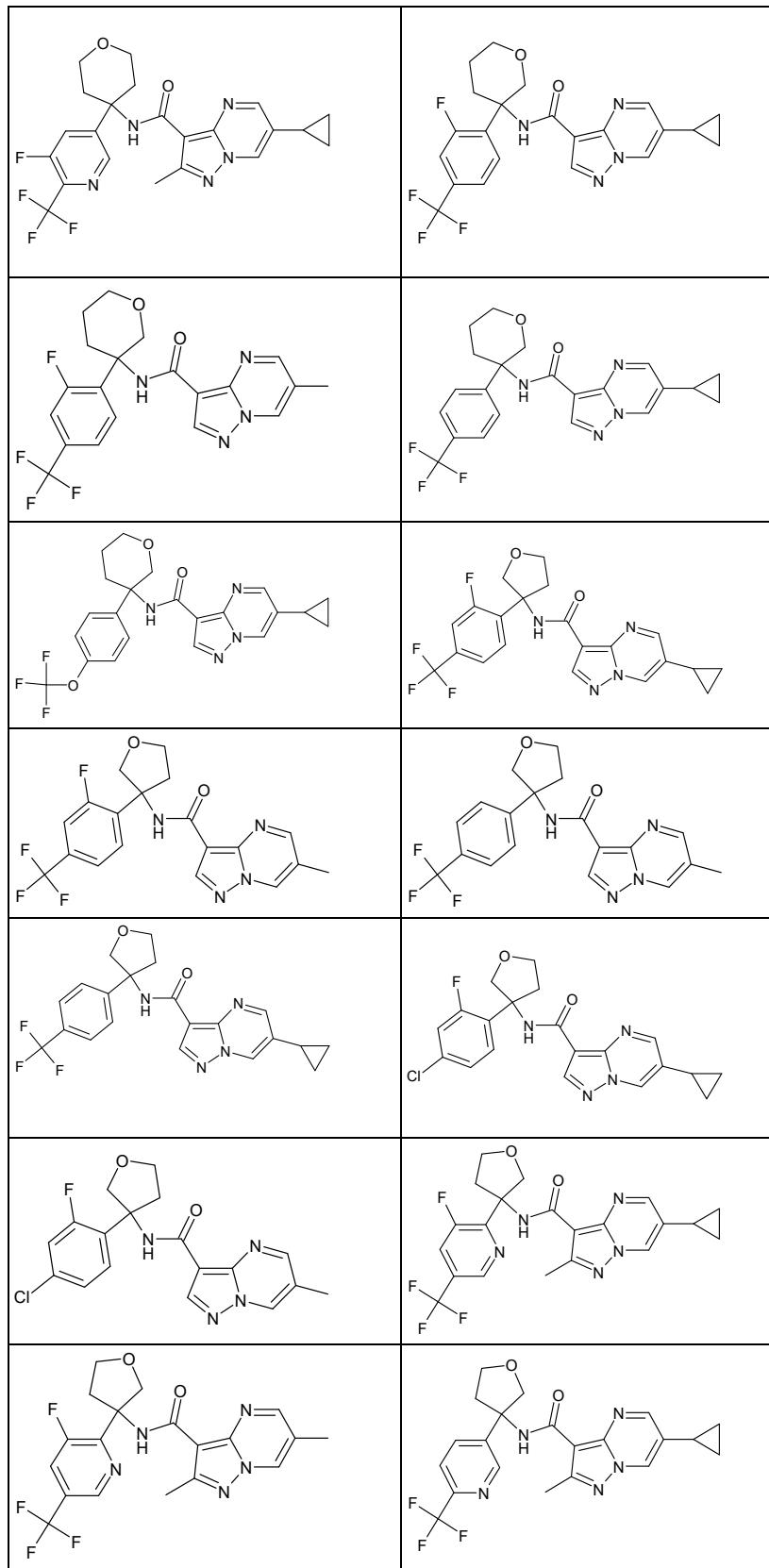
(continuación)



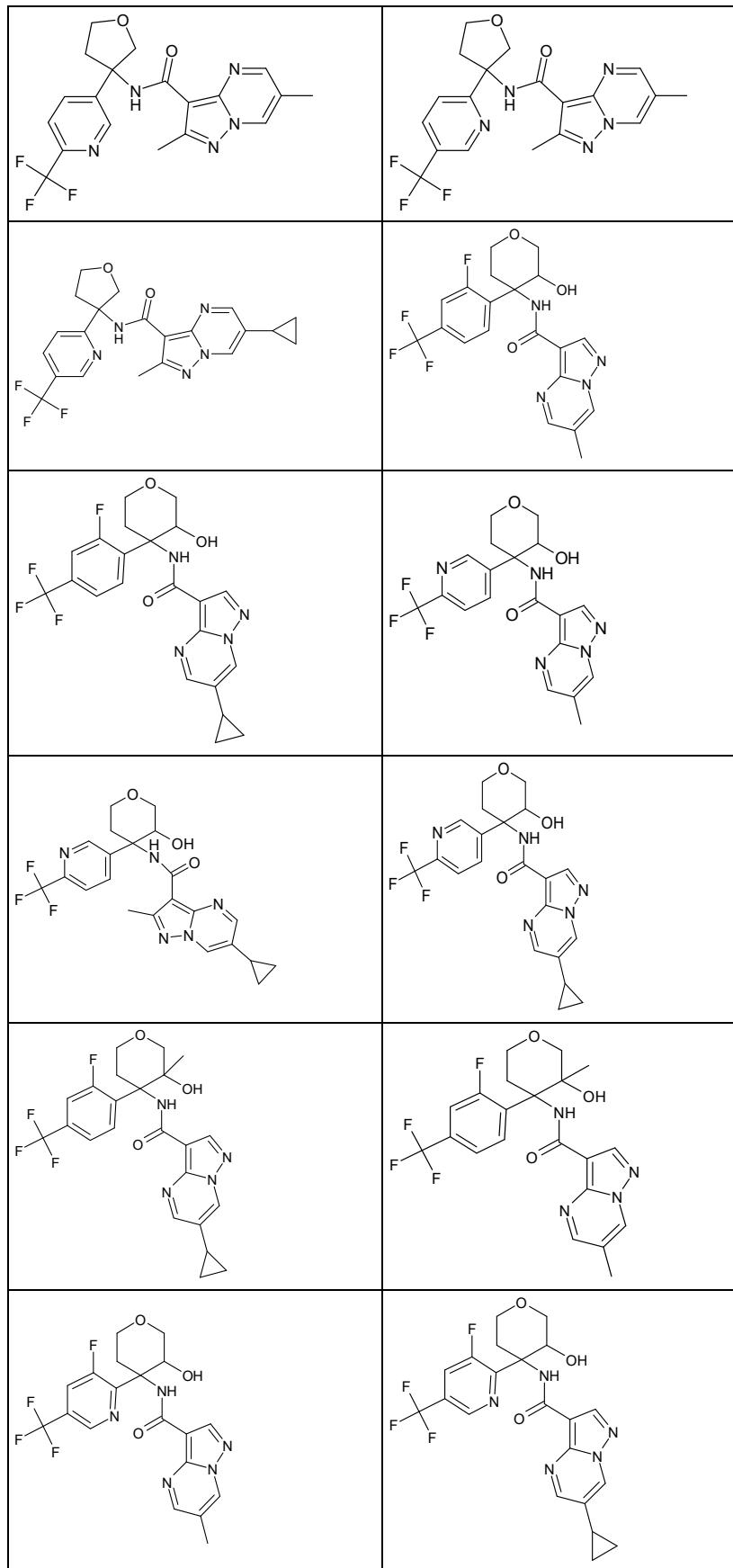
(continuación)



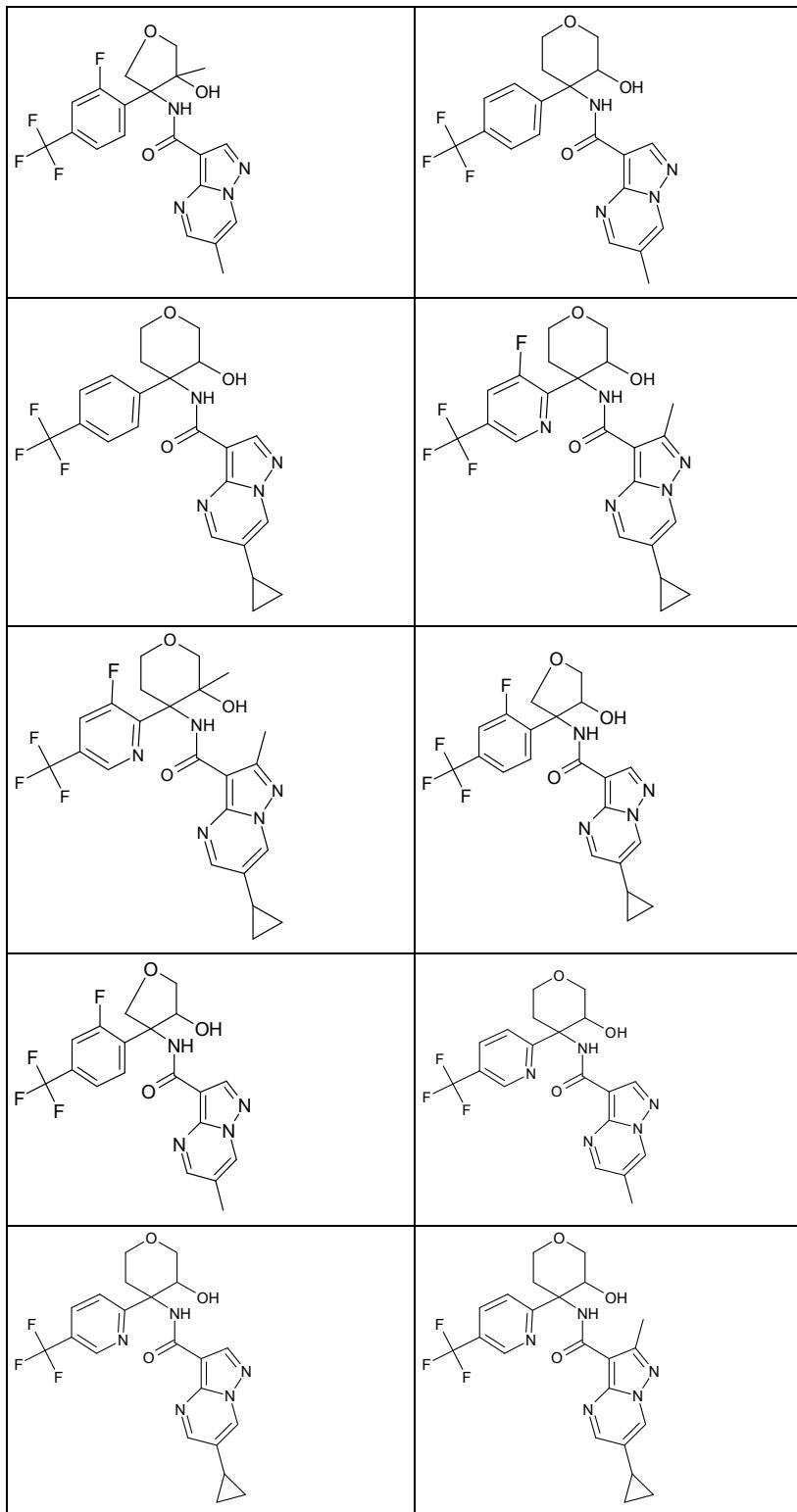
(continuación)



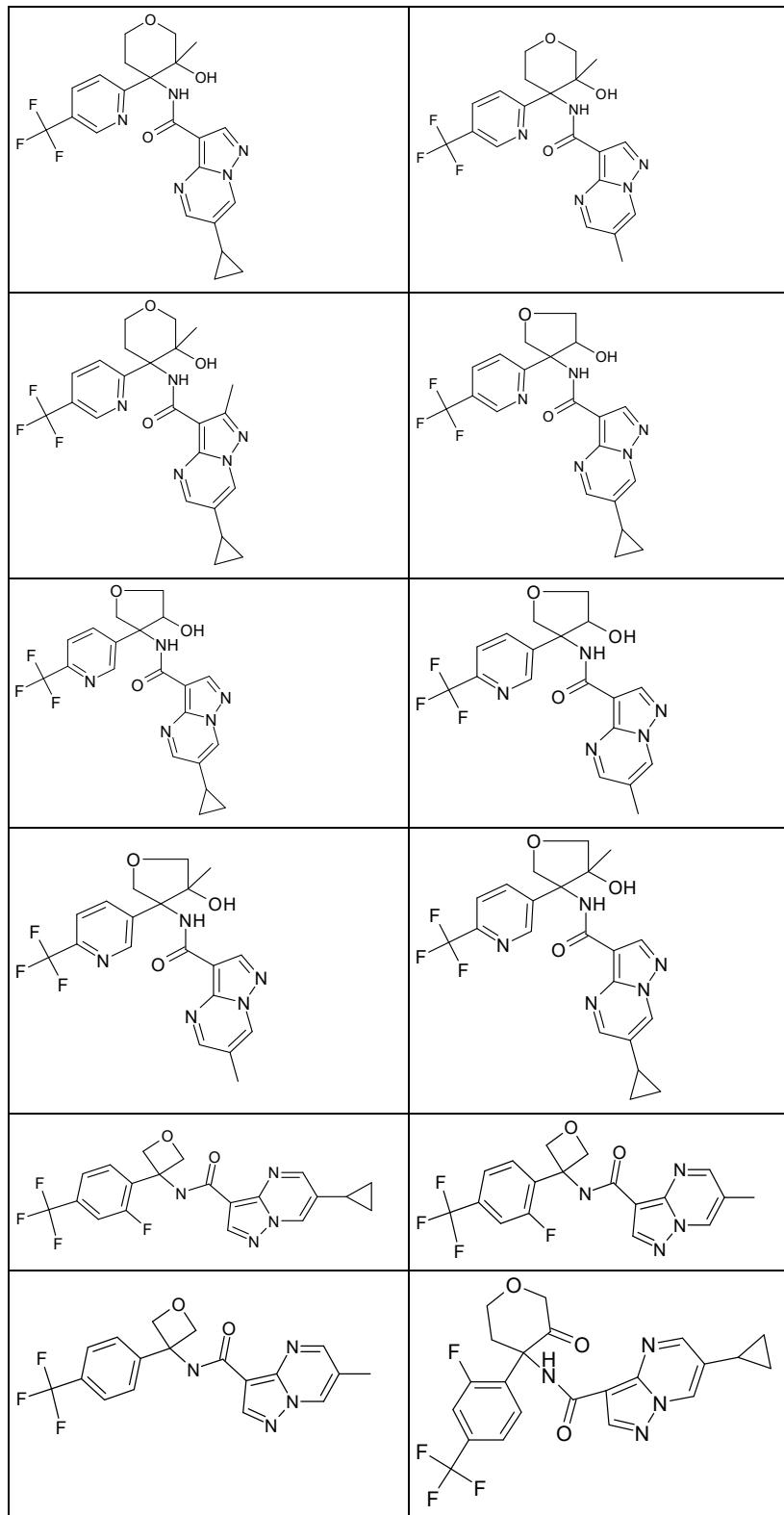
(continuación)



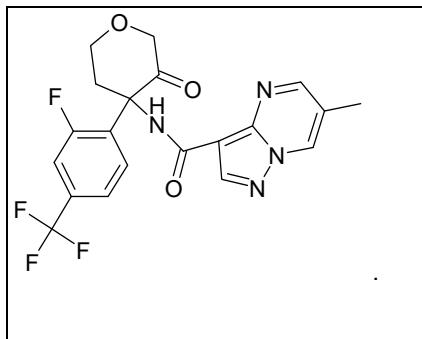
(continuación)



(continuación)

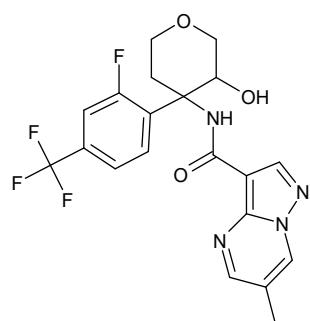


(continuación)



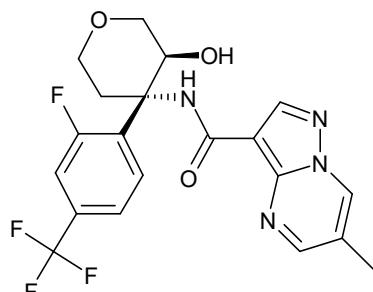
13. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

5



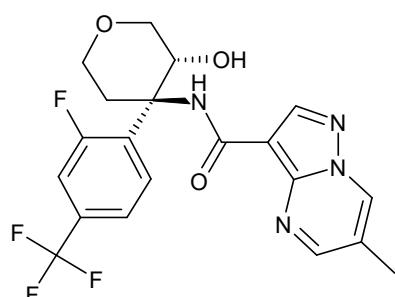
14. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

10

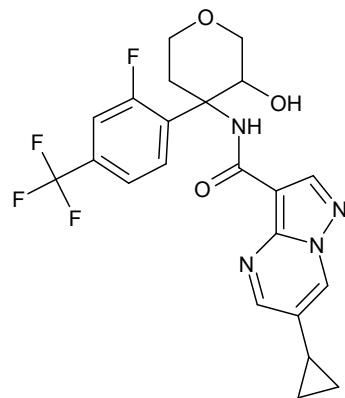


15. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

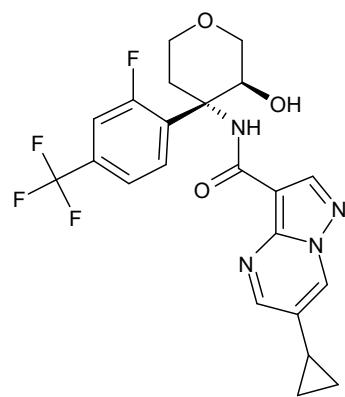
15



16. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

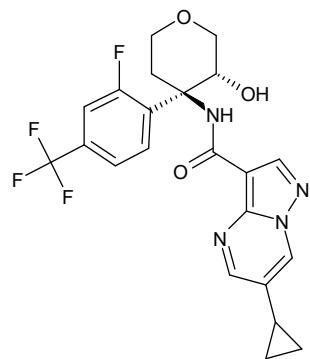


17. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



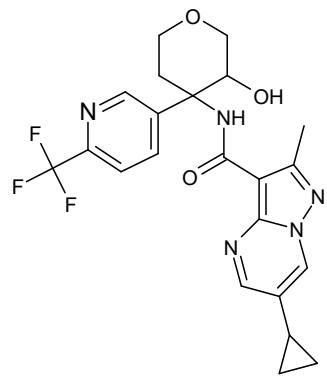
5

18. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

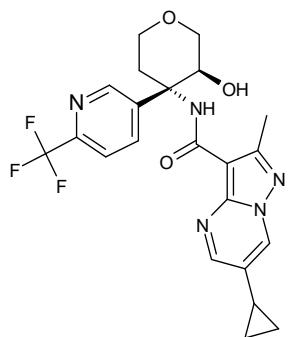


10

19. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

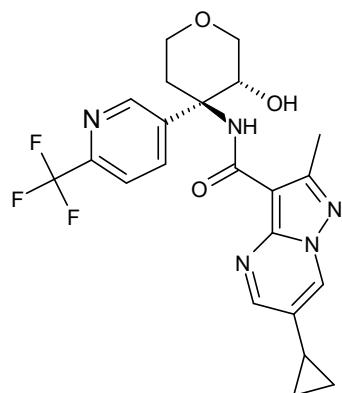


20. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



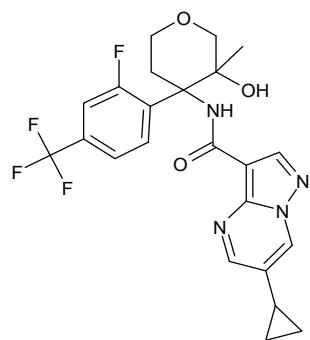
5

21. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



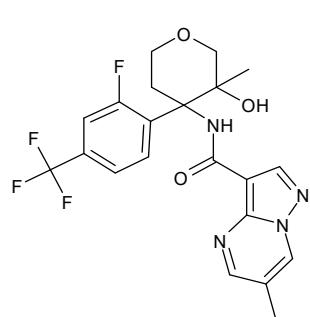
10 22.

Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

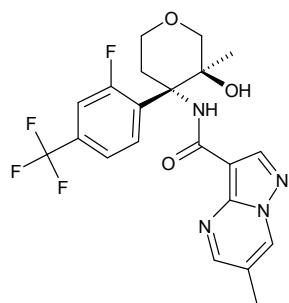


15 23.

Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

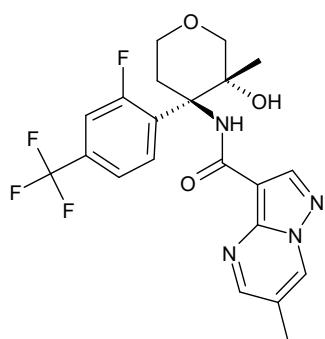


24. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

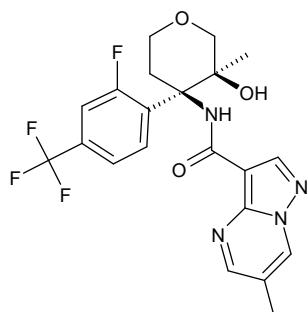


25. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

5

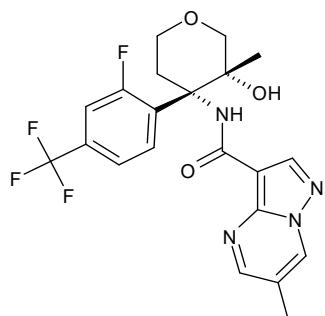


26. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



10

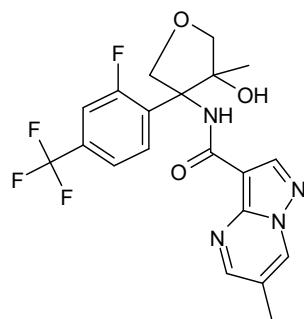
27. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



15

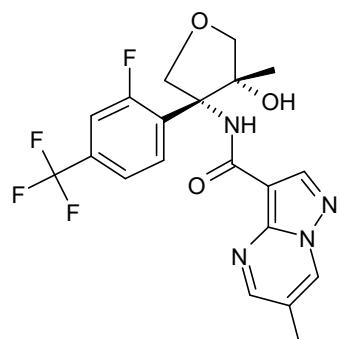
28.

Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



29.

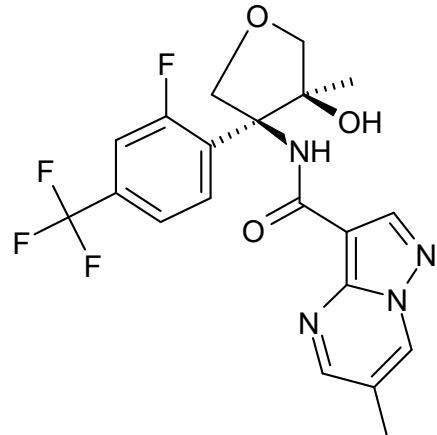
Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



5

30.

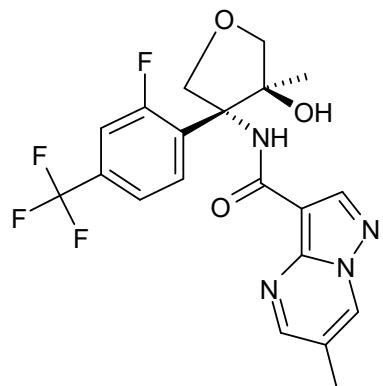
Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



10

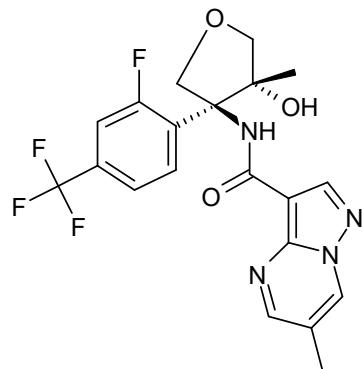
31.

Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



32.

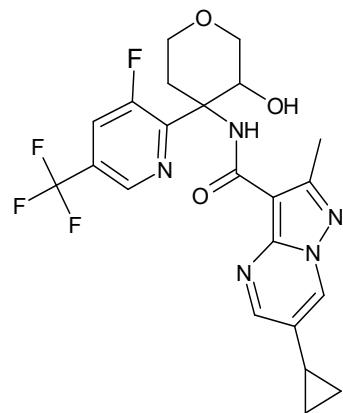
Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



5

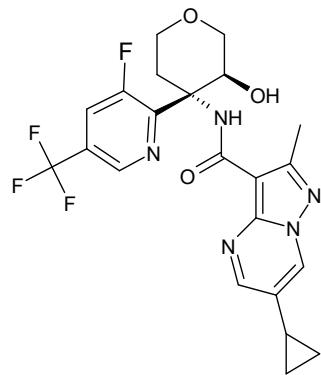
33.

Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

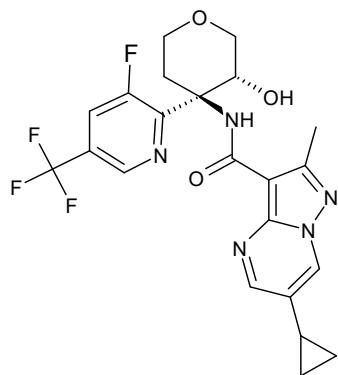


10 34.

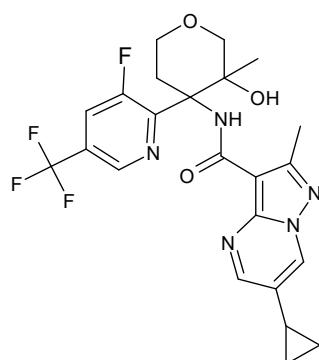
Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



35. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

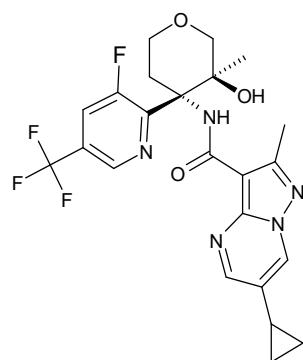


36. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



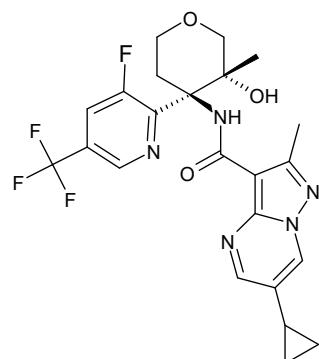
5

37. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



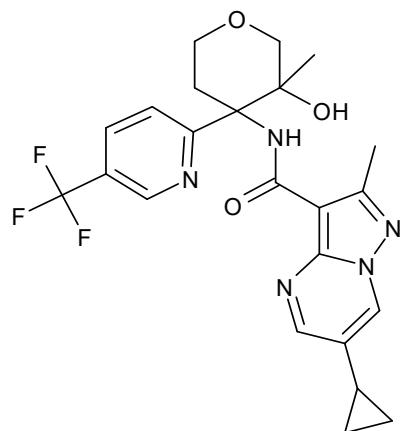
10

38. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



39.

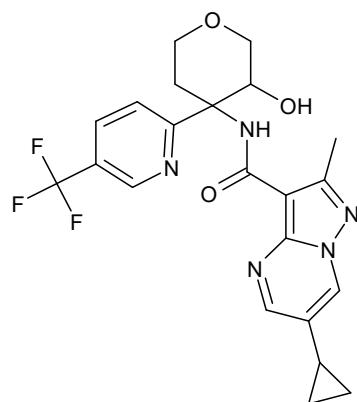
Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



40.

Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

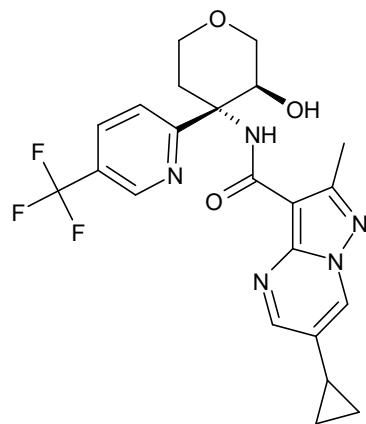
5



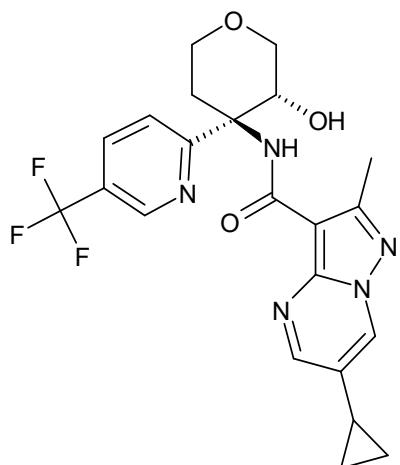
41.

Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

10



42. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



43. Una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 42.

44. Un compuesto según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 42, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento.

45. Composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 42, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

46. Un compuesto según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 42, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica según la reivindicación 45, para uso en la prevención o tratamiento de (1) trastornos que comprenden el síntoma de deficiencia cognitiva; (2) trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos, demencia; (3) retraso mental; (4) trastornos del estado de ánimo [afectivos]; (5) trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos, incluidos los trastornos de ansiedad; (6) trastornos emocionales y del comportamiento de aparición habitual en la infancia y la adolescencia, síndrome de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y trastornos del espectro autista; (7) trastornos del desarrollo psicológico, trastornos del desarrollo de las habilidades escolares; (8) esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; (9) trastornos de la personalidad y el comportamiento de los adultos; (10) trastornos mentales y del comportamiento por uso de sustancias psicoactivas; (11) trastornos extrapiramidales y del movimiento; (12) trastornos episódicos y paroxísticos, epilepsia; (13) atrofias sistémicas que afectan principalmente al sistema nervioso central, ataxia; (14) síndromes de comportamiento asociados con trastornos fisiológicos y factores físicos; (15) disfunción sexual que comprende deseo sexual excesivo; (16) trastornos facticios; (17) tratamiento, mejora y/o prevención de la deficiencia cognitiva relacionada con la percepción, concentración, cognición, aprendizaje o memoria; (18) mejora del tratamiento y/o la prevención de la deficiencia cognitiva relacionada con las deficiencias del aprendizaje y la memoria asociadas con la edad; (19) pérdidas de memoria asociadas con la edad; (20) demencia vascular; (21) traumatismo craneoencefálico; (22) accidente cerebrovascular; (23) demencia que ocurre después de accidentes cerebrovasculares (demencia posterior a accidente cerebrovascular); (24) demencia postraumática; (25) deficiencias generales de concentración; (26) deficiencias de concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria; (27) enfermedad de Alzheimer; (28) demencia con cuerpos de Lewy; (29) demencia con degeneración de los lóbulos frontales; incluyendo el síndrome de Pick; (30) enfermedad de Parkinson; (31) parálisis nuclear progresiva; (32) demencia con degeneración corticobasal; (33) esclerosis lateral amiotrópica (ALS); (34) enfermedad de Huntington; (35) esclerosis múltiple; (36) degeneración talámica; (37) demencia de Creutzfeld-Jacob; (38) demencia por VIH; (39) esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff; (40) trastornos del sueño; (41) trastorno bipolar; (42) síndrome metabólico; (43) obesidad; (44) diabetes sacarina; (45) hiperglucemia; (46) dislipidemia; (47) intolerancia a la glucosa; (48) enfermedad de los testículos, cerebro, intestino delgado, músculo esquelético, corazón, pulmón, timo o bazo; (49) trastornos del dolor; (50) síntomas neuropsiquiátricos (p. ej., síntomas depresivos en la enfermedad de Alzheimer); (51) demencia mixta; (52) deficiencia cognitiva en el trastorno esquizoafectivo; (53) deficiencia cognitiva en el trastorno bipolar; (54) deficiencia cognitiva asociada con la esquizofrenia; (55) tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer; (56) tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer prodrómica y de leve a moderada; (57) deficiencia cognitiva en la enfermedad de Huntington; (58) deficiencia cognitiva en los trastornos del espectro autista; (59) deficiencia cognitiva en la enfermedad de Parkinson (60); deficiencia cognitiva después de un accidente cerebrovascular (demencia posterior a accidente cerebrovascular); (61) deficiencia cognitiva en la demencia vascular.

47. El compuesto según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 42, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica según la reivindicación 45, para su uso según la reivindicación

46, donde el compuesto se administra junto con otras sustancias activas para el tratamiento o prevención de las enfermedades y afecciones según la reivindicación 46.