

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 897 050**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2018 PCT/EP2018/083728**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2019 WO19110703**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2018 E 18826510 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.08.2021 EP 3720855**

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

30 Prioridad:

08.12.2017 EP 17206152

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

28.02.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GIOVANNINI, RICCARDO;
CECI, ANGELO;
DAHMANN, GEORG;
DORNER-CIOSSEK, CORNELIA;
KUSSMAUL, LOTHAR;
PFAU, ROLAND y
WIEDENMAYER, DIETER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

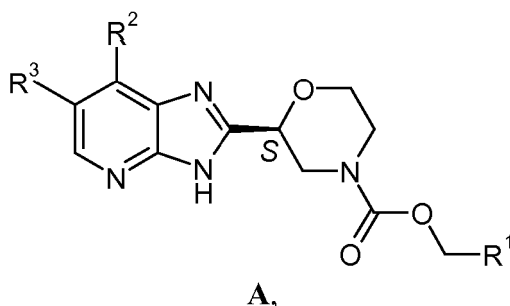
ES 2 897 050 T3

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 imidazopiridina y el uso de los mismos como medicamento

5 La presente invención se refiere a imidazopiridinas de fórmula general A



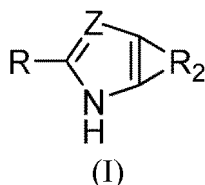
10 procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso en terapia, en particular en el tratamiento o prevención de afecciones que tienen una asociación con particularmente en el tratamiento de afecciones que tienen una asociación con propiedades de modulación alostérica negativa de NR2B.

15 Los compuestos de la invención de acuerdo con la fórmula general A muestran propiedades de modulación alostérica negativa de NR2B.

Estudios intensivos durante los últimos veinte años han indicado que los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) desempeñan un papel relevante en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, discinesia, ictus, enfermedad de la motoneurona, psicosis, epilepsia, ansiedad, esquizofrenia y pam.

20 El antagonista no selectivo del receptor NMDA ketamina, (racémica, así como el enantiómero S), un medicamento usado principalmente para iniciar y mantener la anestesia, ha demostrado en los últimos años eficacia clínica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en dosis subanestésicas (Murrough *et al.* 2013, Am J Psychiatry. 170: 1134; Singh *et al.* 2016, Biol Psychiatry. 80: 424). De manera más precisa, la ketamina provoca un rápido inicio de la eficacia que dura varios días en pacientes con TDM que no responden suficientemente a la terapia farmacológica convencional (Berman *et al.* 2000, Biol Psychiatry 47: 351, Serafini *et al.* 2014, Curr. Neuropharmacol.12: 444). Sin embargo, los antagonistas del receptor de NMDA no selectivos tienen una variedad de efectos indeseables que limitan su aplicación. En particular, los efectos secundarios disociativos y psicógenos son prominentes para los antagonistas no selectivos del receptor NMDA tales como la ketamina (Krystal *et al.* 1994, Arch. Gen. Psychiatry 51: 199). A principios de la década de 1990, se encontró que existen múltiples subtipos de receptores NMDA, que contienen diferentes subunidades NR2(A-D) (Paoletti *et al.*, 2013 Nat Rev. Neurosci 14: 383). Más recientemente, los moduladores alostéricos negativos del receptor NMDA selectivos del subtipo NR2B (NAM NR2B) han despertado interés y han mostrado potencial en una amplia gama de indicaciones clínicas, tales como la atención, la emoción, el estado de ánimo y el dolor, además de estar implicados en varios trastornos humanos diferentes (Mony *et al.* 2009, Br. J. Pharmacol. 157: 1301; Chaffey *et al.*, Current Anaesthesia & Critical Care 19, 183). En particular, los NAM NR2B también han demostrado eficacia antidepressiva en la etapa inicial de los ensayos clínicos (Preskorn *et al.* 2008, J Clin Psychopharmacol 70: 58). Los estudios preclínicos que usan NAM NR2B, así como la aplicación de diversas cepas de ratones transgénicos, han mostrado que los receptores NMDA que contienen NR2B están mediando en el efecto positivo de la ketamina en, por ejemplo, la prueba de natación forzada (Miller *et al.* 2014 eLife 3: e03581; Kiselycznyk *et al.* 2015, Behav Brain Res, 287: 89). Asimismo, los NAM NR2B selectivos tienen ventajas sobre los antagonistas no selectivos del receptor NMDA, tales como ketamina, debido a la gran disminución de los efectos secundarios disociativos y psicotomiméticos (Jiménez-Sánchez *et al.* 2014, Neuropsychopharmacology 39: 2673). Los NAM NR2B descritos hasta la fecha han presentado inconvenientes con respecto a su farmacología del receptor y/o a otras propiedades farmacológicas que tienen un uso potencial limitado en la terapia farmacológica humana (Taylor, *et al.*, 2006, Clin Pharmacokinet. 45: 989; Addy *et al.* 2009 J of Clinical Pharmacology 49: 856)).

El documento WO2016/29146 desvela compuestos de fórmula (I)



que son inhibidores de la metionil-ARNt sintetasa (MetRS) que son útiles como antibióticos. La fórmula (I) en el documento WO2016/29146 abarca los ejemplos específicos 1734, 1744, 1745, 1757, 1758, 1785 y 1790 que presentan una subestructura de bencimidazol o imidazopiridina.

Se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la presente invención son moduladores alostéricos negativos NR2B potentes (véase la tabla 1), mientras que los ejemplos específicos 1734, 1744, 1745, 1757, 1758, 1785 y 1790 del documento WO2016/29146 muestran una modulación alostérica negativa bastante escasa del canal iónico NR2B o no muestran actividad en absoluto (véase la tabla 2).

El documento US2002/055519 desvela compuestos de 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo que son eficaces como antagonistas de NMDA NR2B útiles para aliviar el dolor.

Además, los compuestos de la presente invención muestran una buena permeabilidad de la membrana y flujo de salida *in vitro* de bajo a moderado (véase la tabla 3 para el ensayo MDCK de MDR1 (p-GP) y la tabla 4 para el ensayo MDCK de BCRP). Por lo tanto, se espera que los compuestos de la presente invención muestren una penetración cerebral favorable que es necesaria para medicamentos eficaces en el SNC.

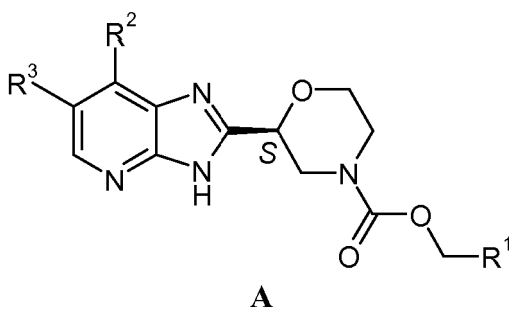
Los ensayos MDCK proporcionan información sobre el potencial de un compuesto para atravesar la barrera hematoencefálica. Se usan mediciones de permeabilidad a través de monocapas de células confluentes MDCK-MDR1 polarizadas, cultivadas en soportes de filtro permeables como modelo de absorción *in vitro*: los coeficientes de permeabilidad aparente (PE) de los compuestos entre 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 de la sangre al cerebro y la permeabilidad BA (PEBA), salida del fármaco del cerebro de vuelta a la sangre tanto a través de permeabilidad pasiva, como de mecanismos de transporte activos mediados por transportadores de salida y captación que se expresan en las células MDCK-MDR1, predominantemente por el MDR1 humano sobreexpresado. Las permeabilidades idénticas o similares en ambas direcciones de transporte indican permeación pasiva, la permeabilidad vectorial apunta a mecanismos de transporte activo adicionales. Una PEBA mayor que PEAB (PEBA/PEAB >5) indica la participación de salida activa mediada por MDR1, lo que podría poner en peligro el objetivo de lograr una exposición cerebral suficiente. Por lo tanto, este ensayo proporciona un apoyo valioso para la selección de compuestos aplicables para más pruebas *in vivo*. La alta permeabilidad no limitada por el flujo de salida en la barrera hematoencefálica es una característica favorable de los compuestos que se van a utilizar como fármacos que actúan principalmente en el SNC. Conceptos similares son aplicables al ensayo MDCK BCRP y su interpretación; por consiguiente, para garantizar una alta permeabilidad en la barrera hematoencefálica, es muy preferido minimizar el flujo de salida (flujo de salida <5) en los transportadores tanto MDR1 como BCRP.

Además, los compuestos de la presente invención son metabólicamente estables en microsomas hepáticos humanos (véase la tabla 5, estabilidad metabólica). Por lo tanto, se espera que los compuestos de la presente invención tengan un efecto aclaramiento *in vivo* favorable y, por tanto, la duración deseada de acción en seres humanos.

La estabilidad en los microsomas hepáticos humanos se refiere a la susceptibilidad de los compuestos a la biotransformación en el contexto de la selección y/o el diseño de fármacos con propiedades farmacocinéticas favorables. El sitio principal del metabolismo de muchos fármacos es el hígado. Los microsomas hepáticos humanos contienen los citocromos P450 (CYP) y, por tanto, representan un sistema modelo para estudiar la metabolización de fármacos *in vitro*. La estabilidad mejorada en microsomas hepáticos humanos se asocia con varias ventajas, incluida una mayor biodisponibilidad y una semivida adecuada, lo que puede permitir una dosificación menor y menos frecuente de los pacientes. Por tanto, la estabilidad mejorada en los microsomas hepáticos humanos es una característica favorable de los compuestos que se van a usar como fármacos.

En consecuencia, los compuestos de la presente invención deben ser más viables para el uso humano. El problema técnico objetivo es, por lo tanto, proporcionar moduladores alostéricos negativos de NR2B potentes.

La presente invención proporciona imidazopiridinas de fórmula A



en la que

- 5 R¹ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, etilo, ciclopropilo, F₂HC-, FH₂C-, F₃C-;
 R² representa hidrógeno, metilo;
 R³ representa hidrógeno, flúor;

10 o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

En otra realización, en la fórmula general A, R¹ tiene el mismo significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores y

- 15 R² representa hidrógeno;
 R³ representa flúor.

En otra realización, en la fórmula general A, R¹ tiene el mismo significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores y

- 20 R² representa metilo;
 R³ representa hidrógeno.

En otra realización, en la fórmula general A, R¹ tiene el mismo significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores y

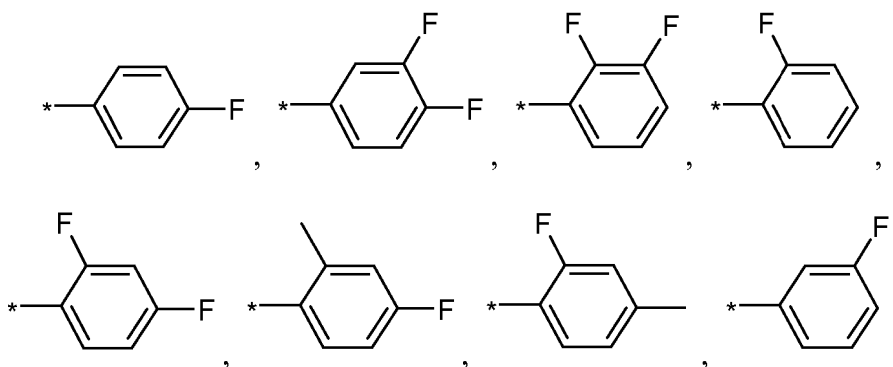
- 25 R² y R³ representa hidrógeno.

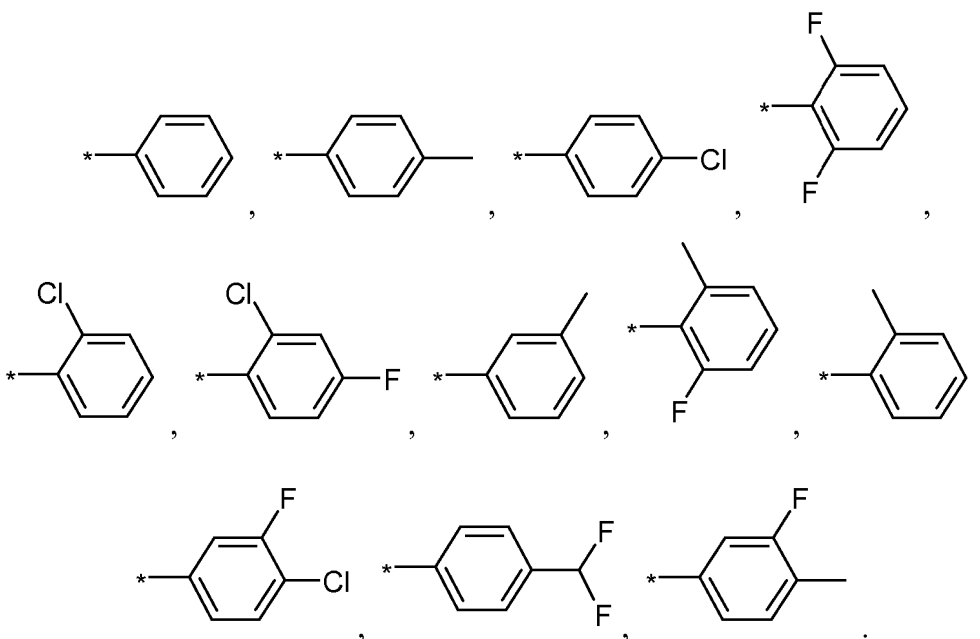
En otra realización, en la fórmula general A, R² y R³ tienen los mismos significados que se han definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores y

- 30 R¹ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, F₂HC-.

En otra realización, en la fórmula general A, R² y R³ tienen los mismos significados que se han definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores y

R¹ representa





5 La presente invención proporciona imidazopiridinas de fórmula general A que, inesperadamente, son potentes moduladores alostéricos negativos de NR2B.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula A como moduladores alostéricos negativos de NR2B que tienen la permeabilidad de membrana apropiada y de baja a moderada salida *in vitro*.

10 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula A como moduladores alostéricos negativos de NR2B que tienen elevada estabilidad metabólica en microsomas hepáticos humanos.

15 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula A como moduladores alostéricos negativos de NR2B que tienen una permeabilidad de membrana apropiada, de baja a moderada salida *in vitro* y elevada estabilidad metabólica en microsomas hepáticos humanos.

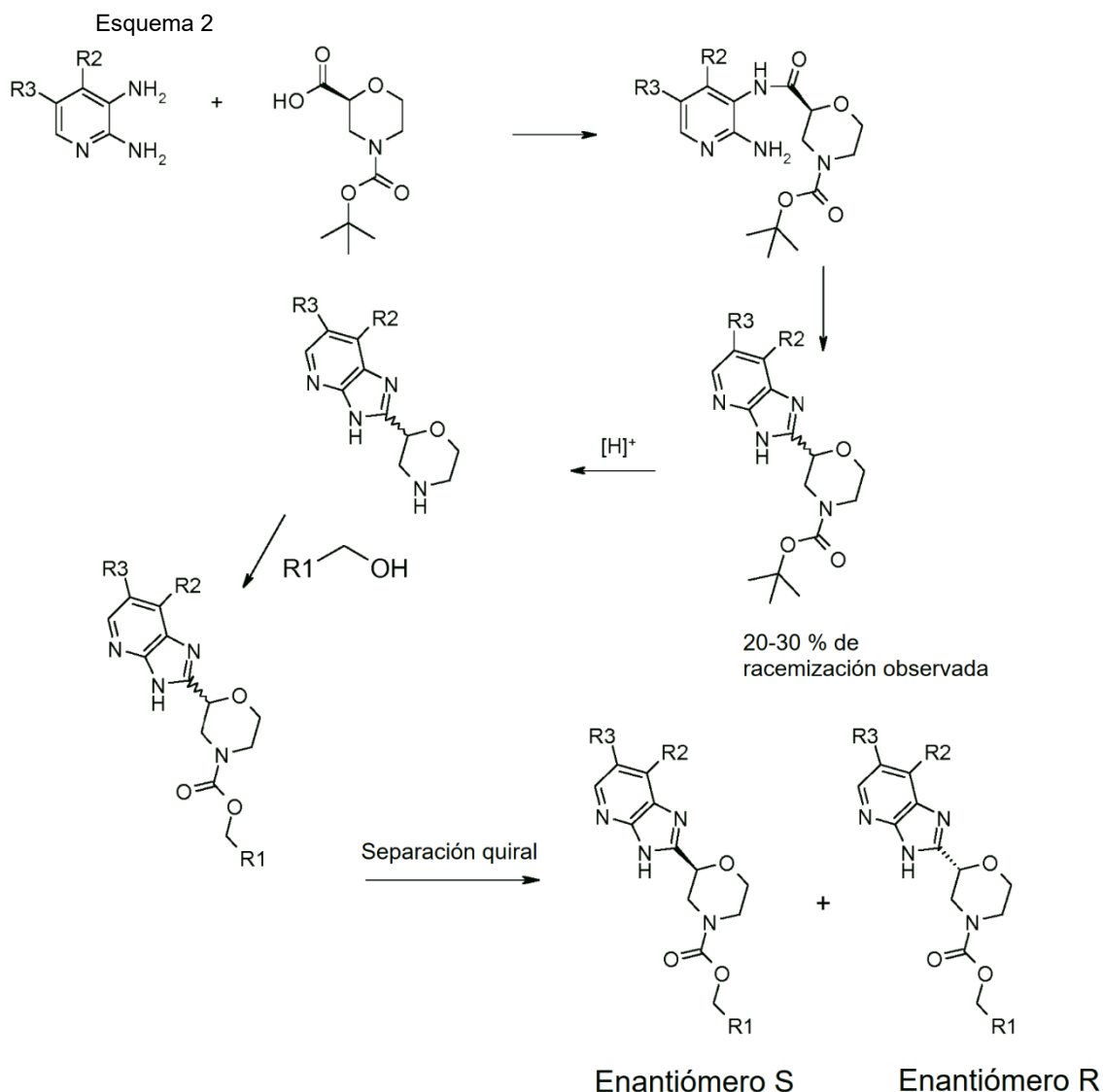
20 Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas, que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula A opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

Un aspecto más de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula A, para el uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos asociados con los moduladores alostéricos negativos de NR2B.

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

Preparación

30 Los esquemas siguientes ilustrarán de manera general cómo fabricar los compuestos de acuerdo con la fórmula general A y los compuestos intermedios correspondientes mediante los ejemplos. Los sustituyentes abreviados pueden ser como se ha definido anteriormente si no se definen de otro modo dentro del contexto de los esquemas.



5 Como alternativa, la síntesis de acuerdo con los esquemas 1 y 2 se puede llevar a cabo usando 4-*tert*-butil éster del ácido morfolin-2,4-dicarboxílico como material de partida.

10 Ambos esquemas 1 y 2 se pueden usar con éxito para la síntesis a escala de gramos de los compuestos finales comenzando por 40 mmoles de la morfolina sustituida deseada (racémica o el enantiómero S; Ejemplos 3b, 3d, 3e de acuerdo con la sección experimental), usando un exceso del alcohol bencílico sustituido deseado, DIPEA (3 equivalentes), el agente de acoplamiento necesario tal como CDI y DMF como disolvente.

15 Una alternativa a la síntesis a escala de gramos puede ser usar la morfolina correspondiente (racémica o en enantiómero S; 40 mmol), TEA (2,5 equivalentes), un ligero exceso del imidoilcarbonato requerido y una mezcla 1/1 de CH₃CN/THF como disolvente.

En los esquemas 1 y 2 todos los sustituyentes R¹, R² y R³ tienen el significado como se ha definido para la fórmula general A, todas las realizaciones de la invención que se refieren directamente a los mismos y específicamente el significado definido en las reivindicaciones.

20 DEFINICIONES GENERALES

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.

25 En el caso en el que un compuesto de la presente invención se represente en forma de un nombre químico así como en forma de una fórmula, la fórmula prevalecerá en caso de cualquier discrepancia.

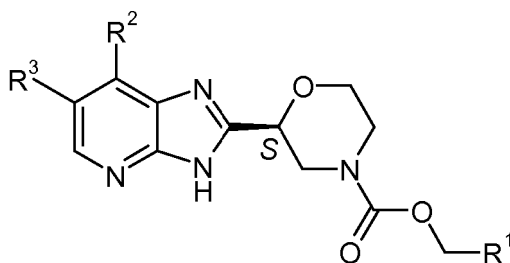
Se puede usar un asterisco en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula principal o al sustituyente al cual está unida como se ha definido.

El término "sustituido" como se usa en el presente documento significa que uno cualquiera o más hidrógenos del átomo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, con la condición de que el número de valencia viable del átomo designado no se exceda y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable.

Estereoquímica:

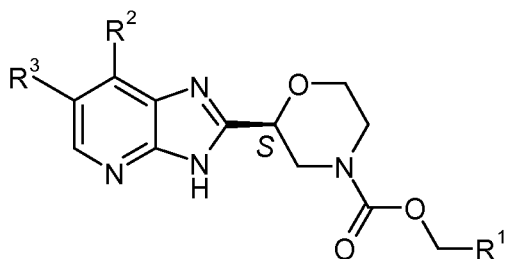
A menos que se indique específicamente, a través de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química o nombre dados debe incluir rotámeros, tautómeros y todos los isómeros estereo, ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diaestereoisómeros, isómeros E/Z, etc.) y racematos de los mismos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diaestereoisómeros o mezclas de cualquiera de las formas mencionadas anteriormente en donde dichos isómeros y enantiómeros existen, así como sales, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Fórmula general A

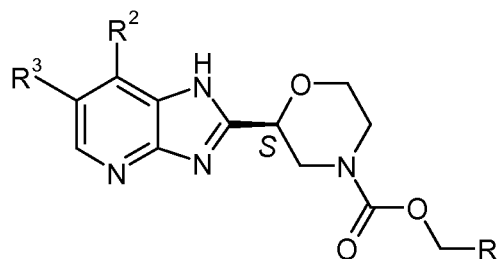


A

comprende ambos tautómeros A-1 y A-2:



A-1



A-2.

Todos los compuestos de la presente invención existen en sus formas tautoméricas A-1 y/o A-2.

Sales:

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

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor forma una sal o un complejo con un ácido o una base.

Los ejemplos de ácidos que forman una sal farmacéuticamente aceptable con un compuesto precursor que contiene un resto básico incluyen ácidos minerales u orgánicos tales como ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido gentsico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 4-metil-bencenosulfónico, ácido fosfórico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido sulfúrico o ácido tartárico.

Los ejemplos de cationes y bases que forman una sal farmacéuticamente aceptable con un compuesto precursor

que contiene un resto ácido incluyen Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, NH₄⁺, L-arginina, 2,2'-iminobis-etanol, L-lisina, N-metil-D-glucamina o tris(hidroximetil)-aminometano.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse por métodos convencionales a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o el ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánicos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos. Las sales de otros ácidos distintos a los mencionados anteriormente que son útiles, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo sales de trifluoroacetato) 10 comprenden también parte de la invención.

DATOS Y ENSAYOS BIOLÓGICOS

Lista de abreviaturas

15	BCRP	Proteína resistente al cáncer de mama
	DMEM	Medio de Eagle modificado por Dulbecco
	FBS	Suero bovino fetal
	FLIPR	Lector de placas para imágenes fluorométricas
	HEK293	Línea celular procedente de células renales embrionarias humanas
	HEPES	Tampón de ácido hidroxietilpiperazinetanosulfónico
	MDCK	Riñón canino Madin-Darby
	MDR1	Proteína de resistencia a múltiples fármacos 1
	p-GP	p-Glucoproteína

Efecto *in vitro*:

Determinación de la actividad farmacológica *in vitro*

20 La actividad de los compuestos de la invención se puede demostrar usando los siguientes ensayos de células NMDA NR1/NR2b *in vitro*:

Método:

25 Se usó una línea celular HEK293 humana con expresión inducible por tetraciclina del receptor NMDA NR1/NR2B como sistema de prueba para la eficacia y potencia del compuesto. La línea celular se adquirió de ChanTest, n.º de catálogo CT6121. La actividad del compuesto se determinó midiendo el efecto de los compuestos sobre la concentración de calcio intracelular inducida por el agonismo de glicina/glutamato en un sistema FLIPRtetra (Molecular Devices). 30

Cultivo celular:

35 Las células se obtuvieron como células congeladas en crio-viales y se almacenaron hasta su uso a -150 °C. Las células se cultivaron en medio de cultivo (DMEM/F12, FBS al 10 %, blastidina 5 µg/ml, zeocina 150 µg/ml, geneticina 500 µg/ml). Es importante que la densidad no supere el 80 % de confluencia. Para el subcultivo, se separaron las células de los matraces mediante Versene. Para el ensayo, las células se desprendieron, se lavaron dos veces con medio de inducción (DMEM/F12 sin glutamina, FBS al 10 %, tetraciclina 2 µg/ml, ketamina 2 mM) y se sembraron en placas de amina de recubrimiento puro de 384 pocillos (BD 359324, 50.000 células por pocillo en 40 50 µl) 48 h antes del ensayo en medio de inducción.

Preparación de compuesto

45 Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO al 100 % a una concentración de 10 mM y en una primera etapa se diluyeron en DMSO a una concentración de 5 mM, seguido de etapas de dilución en serie en DMSO al 100 %. El factor de dilución y el número de etapas de dilución pueden variar según las necesidades. Normalmente, se prepararon 8 concentraciones diferentes por diluciones 1:5 por duplicado, se llevaron a cabo diluciones intermedias adicionales (1:37,5) de las sustancias con tampón de ensayo acuoso (NaCl 137 mM, KCl 4 mM, CaCl 1,8 mM, HEPES 10 mM, glucosa 10 mM, pH 7,4) lo que da lugar a una concentración de compuesto 3 veces superior a la 50 concentración final de prueba y DMSO al 2,7 % lo que da lugar a una concentración final de DMSO del 0,9 % en el ensayo.

Ensayo FLIPR:

55 El día del ensayo, las células se lavaron 3 veces con tampón de ensayo, quedaron 10 µl de tampón en los pocillos

después del lavado. Se añadieron 10 µl de tampón de carga del equipo de Ca (AAT Bioquest) a las células y las placas se incubaron con la tapa durante 60 minutos a t.a. Se añadieron 20 µl de tampón de ensayo que contenía glicina 60 µM (final 20 µM) y glutamato 3 µM (final 1 µM) a la columna 1-23. Se leyó la fluorescencia (que indica la entrada de calcio como resultado de la activación del canal iónico NR1/NR2B) en el dispositivo FLIPRTetra durante 60 segundos para supervisar los efectos inducidos por el glutamato. Después de 2 minutos, se añadieron cuidadosamente a los pocillos 20 µl de compuesto o controles (filas 1-22) en tampón de ensayo. Se leyó la fluorescencia en el dispositivo FLIPR tetra durante 6 minutos adicionales para supervisar los efectos inducidos por el compuesto después de la activación por los agonistas. Se calcula el promedio de 2 mediciones a los 5 minutos y 5 minutos 10 segundos después de la adición del compuesto y se usa adicionalmente para los cálculos de CI50. Cada placa de microvaloración de ensayo contenía pocillos (en la columna 23 o 24) con controles de DMSO en lugar del compuesto como controles para la fluorescencia inducida por glicina/glutamato (controles altos) y pocillos con 1 µM de un NAM NR2B de referencia como controles bajos (Compuesto 22; referencia: Layton, Mark E *et al.*, ACS Chemical Neuroscience 2011, 2 (7), 352-362).

15 Evaluación y cálculo de datos:

El archivo de salida del lector contiene el número de pocillos y las unidades de fluorescencia promedio medidas. Para la evaluación y el cálculo de datos, la medición del control bajo se estableció como control al 0 % y la medición del control alto se estableció como control al 100 %. Los valores de CI50 se calcularon usando la fórmula convencional de regresión logística de 4 parámetros. Cálculo: $[y=(a-d)/(1+(x/c)^b)+d]$, a = valor bajo, d = valor alto; x = conc M; c = CI50 M; b = pendiente.

Se prefieren moduladores alostéricos negativos NR2B cubiertos por la estructura general A y que presenten un valor de CI₅₀ bajo.

25

Tabla 1 Afinidad *in vitro* de los compuestos de la presente invención obtenidos en el ensayo FLIPR

Número de ejemplo	CI50 [nM]
1	409
2	83
4	228
6	475
8	404
9	293
10	156
11	55
12	73
13	122
14	121
15	93
16	104
17	76
18	54
19	128
24	748
25	477
26	78
27	95
28	42
31	132

Tabla 2 Afinidad *in vitro* de los compuestos de la técnica anterior más cercanos (ejemplos 1734, 1744, 1745, 1757, 1758, 1785 y 1790 en el documento WO2016/29146) obtenida en el mismo ensayo FLIPR que los compuestos de la tabla 1

Número de ejemplo en el documento WO2016/29146	CI50 [nM]
1734	>8885
1744	>8889
1745	>8898
1757	>8900
1758	>8884
1785	6200
1790	>8887

Ensayo MDCK de MDR-1 (p-GP)

Los coeficientes de permeabilidad aparente (Papp) de los compuestos a través de las monocapas de MDCK-MDR1 (células MDCKII transfectadas con plásmido de expresión de ADNc de MDR1 humano) se miden en dirección apical a basal (AB) y basal a apical (BA). Se siembran células MDCK-MDR1 (6×10^5 células/cm²) en insertos de filtro (Corning, Transwell, policarbonato, 0,4 μ m de tamaño de poro) y se cultivan durante 9 a 10 días. Los compuestos disueltos en solución madre de DMSO (1 - 20 mM) se diluyen con tampón acuoso HTP-4 (NaCl 128,13 mM, KCl 5,36 mM, MgSO₄ 1 mM, CaCl₂ 1,8 mM, NaHCO₃ 4,17 mM, Na₂HPO₄ 1,19 mM, NaH₂PO₄ 0,41 mM, HEPES 15 mM, glucosa 20 mM, pH 7,4) complementado con BSA al 0,25 % para preparar las soluciones de transporte (concentración final: 1 o 10 μ M, DMSO final \leq 0,5 %). La solución de transporte se aplica al lado apical o basolateral donador para la medición de la permeabilidad A-B o B-A, respectivamente. El lado receptor contiene tampón HTP-4 complementado con BSA al 0,25 %. Las muestras se recogieron al comienzo y al final del experimento del donante y a diversos intervalos temporales durante hasta 2 horas, también del lado receptor para la medición de la concentración mediante HPLC-MS/MS. Los volúmenes del receptor muestreado se sustituyen con solución receptora reciente. La relación de flujo de salida se calcula dividiendo los valores de Papp (b-a) por los valores de Papp (a-b). En la tabla 3 se muestran los resultados.

Tabla 3

Ej.	Papp (a-b) media [10 ⁻⁶ cm/s]	Relación de flujo de salida
1	61	0,9
2	31,5	1,7
6	44,4	1,48
8	39	1,6
9	49	1,16
10	37	1,6
11	32	1,4
12	46	0,9
13	35	1,3
14	38	1,1
15	59	1,2
16	41	1,2
17	40	1,3
18	37	1,3
19	42	1,6
26	32	2
27	65	1,2
28	42	1,1
31	18	1,8

Los resultados experimentales anteriores muestran que los compuestos de la presente invención son NAM NR2B potentes que tienen una buena permeabilidad de membrana y flujo de salida de bajo a moderado *in vitro*.

Ensayo MDCK de BCRP

Los coeficientes de permeabilidad aparente (Papp) de los compuestos a través de las monocapas de MDCK-BCRP (células MDCKII transfectadas con plásmido de expresión de ADNc de BCRP humano) se miden en dirección apical a basal (AB) y basal a apical (BA).

Se siembran células MDCK-BCRP (6×10^5 células/cm²) en insertos de filtro (Corning, Transwell, policarbonato, 0,4 μ m de tamaño de poro) y se cultivan durante 9 a 10 días. Los compuestos disueltos en solución madre de DMSO (1 - 20 mM) se diluyen con tampón acuoso HTP-4 (NaCl 128,13 mM, KCl 5,36 mM, MgSO₄ 1 mM, CaCl₂ 1,8 mM, NaHCO₃ 4,17 mM, Na₂HPO₄ 1,19 mM, NaH₂PO₄ 0,41 mM, HEPES 15 mM,

glucosa 20 mM, pH 7,4) complementado con BSA al 0,25 % para preparar las soluciones de transporte (concentración final: 1 o 10 μ M, DMSO final \leq 0,5 %). La solución de transporte se aplica al lado apical o basolateral donador para la medición de la permeabilidad A-B o B-A, respectivamente. El lado receptor contiene tampón HTP-4 complementado con BSA al 0,25 %. Las muestras se recogieron al comienzo y al final del experimento del donante y a diversos intervalos temporales durante hasta 2 horas, también del lado receptor para la medición de la concentración mediante HPLC-MS/MS. Los volúmenes del receptor muestreado se sustituyen con solución receptora reciente. La relación de flujo de salida se calcula dividiendo los valores de Papp (b-a) por los valores de Papp (a-b). En la tabla 4 se muestran los resultados.

Tabla 4

Ej.	Papp (a-b) media [10 ⁻⁶ cm/s]	Relación de flujo de salida
1	38	2,4
2	34	2,9
8	46	1,8
10	40	2,2
11	63	1
12	69	1
13	72	0,9
14	68	1,2
15	33	2,8
16	49	2,1
17	37	2,5
18	53	1,2
19	61	1,6
26	24	2,7
27	24	5,2
28	56	1,2
31	85	0,7

Estabilidad metabólica

- 5 La degradación metabólica del compuesto de prueba se ensayó a 37 °C con microsomas de hígado humano agrupados. El volumen de incubación final de 60 µl por punto temporal contiene tampón TRIS pH 7,6 a temperatura ambiente (0,1 M), cloruro de magnesio (solución acuosa 5 mM), proteína microsómica (1 mg/ml para seres humanos) y el compuesto de prueba a una concentración final de 1 µM. Tras un corto período de preincubación a 37 °C, las reacciones se iniciaron mediante la adición de fosfato de dinucleótido de betanicotinamida y adenina, forma reducida (NADPH, 1 mM) y se finalizan mediante la transferencia de una alícuota a disolvente tras diferentes puntos temporales. Después de la centrifugación (10.000 g, 5 min), se analizó una alícuota del sobrenadante mediante LC-MS/MS para determinar la cantidad de compuesto precursor. La semivida se determinó mediante la pendiente de la gráfica semilogarítmica del perfil de concentración-tiempo. En la tabla 5 se muestran los resultados.

15

Tabla 5

Ej.	Semivida - t _{1/2} [min] de microsomas hepáticos humanos
1	38
2	76
4	24
6	40
8	14
9	22
10	12
11	24
12	36
13	37
14	27
15	86
16	>130
17	>130
18	51
19	130
26	>130
27	130
28	>130
31	16

La presente invención proporciona compuestos según la fórmula A que dan lugar de forma inesperada a una combinación favorable de los siguientes parámetros clave:

- 20
- 1) modulación alostérica negativa de NR2B,
 - 2) estabilidad favorable en microsomas hepáticos humanos y
 - 3) flujo de salida *in vitro* de moderado a bajo en los transportadores tanto MDR1 como BCRP.

Composición farmacéutica

5 Las preparaciones adecuadas para la administración de los compuestos de la presente invención serán evidentes para los expertos habituales en la técnica e incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, pastillas para chupar, tabletas, soluciones, jarabes, elixires, sobres, inyectables, inhaladores, polvos, etc. El contenido del o de los compuestos farmacéuticos activos puede variar en el intervalo del 0,1 al 95 % en peso, preferentemente del 5,0 al 90 % en peso del total de la composición.

10 Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando un compuesto de la presente invención con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes, vehículos, disgregantes, adyuvantes, tensioactivos, aglutinantes y/o lubricantes inertes y prensando la mezcla resultante para formar comprimidos.

Uso en tratamiento/método de uso

15 Las aplicaciones terapéuticas en seres humanos de la NAM de NR2B se han resumido en las revisiones de Traynelis *et al.* (Traynelis *et al.*, *Pharmacology Reviews*, 2010, 62:405), Beinat *et al.* (Beinat *et al.*, *Current Medicinal Chemistry*, 2010, 17:4166) y Mony *et al.* (Mony *et al.*, *British J. Pharmacology*, 2009, 157:1301).

20 La presente invención se refiere a compuestos que son útiles en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, enfermedades y afecciones en donde la modulación alostérica negativa de NR2B es de beneficio terapéutico, incluyendo: (1) trastornos del estado de ánimo y trastornos afectivos de estado de ánimo; (2) trastornos del espectro de la esquizofrenia; (3) trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos que incluyen trastornos por ansiedad; (4) trastornos del desarrollo psicológico; (5) síndromes conductuales asociados con alteraciones fisiológicas y factores físicos; (6) trastornos relacionados con sustancias y adictivos; (7) enfermedad asociada con síntomas de valencia negativa y positiva.

25 A la vista de su efecto farmacológico, los compuestos de la presente invención son adecuados para su uso en el tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección seleccionada entre la lista que consiste en

- 30 (1) tratamiento de trastornos del ánimo y trastornos afectivos del ánimo que incluyen trastorno bipolar I en forma depresiva, hipomaniaca, maniaca y mixta; trastorno bipolar II; trastornos depresivos, tales como episodio depresivo único o trastorno depresivo mayor recurrente, trastorno depresivo menor, trastorno depresivo con inicio postparto, trastornos depresivos con síntomas psicóticos; trastorno depresivo mayor con o sin angustia ansiosa
- 35 concomitante, características mixtas, características melancólicas, características atípicas, características psicóticas congruentes con el estado de ánimo, características psicóticas incongruentes con el estado de ánimo, catatonía.
- (2) tratamiento de trastornos del estado de ánimo que pertenecen al espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos que incluyen esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo con síntomas negativos y cognitivos
- 40 asociados.
- (3) tratamiento de trastornos que pertenecen a los trastornos relacionados con el estrés y somatoformos que incluyen trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico con o sin agorafobia, fobias específicas, fobia social, trastornos de ansiedad crónica; trastorno obsesivo compulsivo; reacción al estrés severo y trastornos de adaptación, tales como trastorno por estrés postraumático; otros trastornos neuróticos
- 45 tales como síndrome de despersonalización-desrealización.
- (4) tratamiento de trastornos de desarrollo psicológico incluyendo trastornos generalizados del desarrollo, que incluyen síndrome de Asperger y síndrome de Rett, trastornos autistas, autismo infantil y trastorno hiperactivo asociado con retraso mental y movimientos estereotipados, trastorno específico del desarrollo de la función
- 50 motora, trastornos específicos del desarrollo de competencias académicas, trastorno de déficit de atención/hiperactividad.
- (5) tratamiento de síndromes conductuales asociado con alteraciones fisiológicas y factores físicos que incluyen trastornos mentales y conductuales asociados con el puerperio, que incluyen la depresión posnatal y postparto; trastornos de la alimentación, que incluyen anorexia nervosa y bulimia nervosa y otros trastornos de control del impulso.
- 55 (6) tratamiento de trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos, que son trastornos por uso de sustancias inducidos por alcohol, cannabis, halucinógenos, estimulantes, hipnóticos, tabaco.
- (7) tratamiento de enfermedad asociada con síntomas de valencia negativa y positiva que incluyen anhedonia, amenaza y pérdida sostenidas, ideación suicida.

60 Como se usa en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, los términos "tratar", "tratamiento" incluirán la gestión y el cuidado de un sujeto humano o un paciente humano con el fin de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir el inicio de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

65 Como se usa en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, el término "prevención" incluirá (a) reducción en la frecuencia de uno o más síntomas; (b) reducción en la gravedad de uno o más síntomas; (c) el

retraso o evitación del desarrollo de otros síntomas; y/o (d) retraso o evitación del desarrollo del trastorno o la afección. De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o prevención de las afecciones mencionadas anteriormente.

5 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula A de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos anteriores caracterizados porque el compuesto de fórmula A se usa junto con la terapia conductual, TMS (estimulación magnética transcraneal), ECT (terapia electroconvulsiva) y otras terapias.

10 **Terapia de combinación**

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden combinar con otras opciones de tratamiento conocidas para su uso en la técnica junto con un tratamiento de cualquiera de las indicaciones cuyo tratamiento está en el foco de la presente invención.

15 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula A de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos anteriores caracterizado porque el compuesto de fórmula A se administra junto con el tratamiento con uno o más antidepresivos seleccionados entre la lista que consiste en duloxetina, escitalopram, bupropión, venlafaxina, desvenlafaxina, sertralina, paroxetina, fluoxetina, vortioxetina, mirtazapina, citalopram, vilazodona, trazodona, amitriptilina, clomipramina, agomelatina, levomilnaciprán, litio, doxepina, nortriptilina. El término "antidepresivo" se referirá a cualquier agente farmacéutico o fármaco que se puede usar para tratar la depresión o enfermedades asociadas con síntomas depresivos.

25 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula A de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos anteriores caracterizado porque el compuesto de fórmula A se administra junto con tratamiento con uno o más antipsicóticos seleccionados entre la lista que consiste en aripiprazol, palmitato de paliperidona, lurasidona, quetiapina, risperidona, olanzapina, paliperidona, brexpiprazol, clozapina, asenapina, clorpromazina, haloperidol, cariprazina, ziprasidona, amisulprida, iloperidona, flufenazina, blonanserina, aripiprazol lauroxilo. El término "antipsicótico" se referirá a cualquier agente farmacéutico o fármaco que se puede usar para tratar enfermedades asociadas con síntomas psicóticos o depresivos.

35 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula A de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos anteriores caracterizado porque el compuesto de fórmula A se administra junto con tratamiento con uno o más psicoestimulantes seleccionados entre la lista que consiste en lisdexamfetamina, metilfenidato, anfetamina, dexanfetamina, desmetilfenidato, armodafinilo, modafinilo. El término "psicoestimulante" se referirá a cualquier agente farmacéutico o fármaco que se puede usar para tratar enfermedades como trastornos del estado del ánimo o trastornos de control del impulso.

40 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula A de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos anteriores caracterizado porque el compuesto de fórmula A se administra junto con tratamiento con nootrópicos seleccionados entre la lista que consiste en oxiracetam, piracetam o el producto natural hierba de San Juan.

45 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula A que se administra junto con tratamiento con uno o más antidepresivos, antipsicóticos, psicoestimulantes, nootrópicos o producto natural de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos anteriores caracterizado porque la combinación del compuesto de fórmula A y uno o más antidepresivos, antipsicóticos, psicoestimulantes, nootrópicos o producto natural se usa junto con terapia conductual, TMS (estimulación magnética transcraneal), ECT (terapia electroconvulsiva) y otras terapias.

50 **SECCIÓN EXPERIMENTAL**

Abreviaturas:

ACN	acetonitrilo
APCI	ionización química a presión atmosférica
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
CO ₂	Dióxido de carbono
d	día
DCM	diclorometano
DIPE	diisopropiléter
DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	dimetilformamida
ESI	ionización por electropulverización (en MS)

EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Ej..	ejemplo
h	hora u horas
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N -tetrametiluronio
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
HPLC-MS	cromatografía líquida de alto rendimiento-espectrometría de masas
M	molar (mol/l)
MeOH	metanol
min	minuto o minutos
MS (<i>Mass Spectrometry</i>)	espectrometría de masas
MW	peso molecular
NH ₃	amoníaco
kPa (PSI)	kilopascal (libras por pulgada cuadrada)
ta	temperatura ambiente
T _r	tiempo de retención
scCO ₂	CO ₂ supercrítico
disolv	disolvente
TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
SFC (<i>Supercritical Fluid Chromatography</i>)	Cromatografía de fluidos supercríticos

Abreviaturas de los datos espectrales:

RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
a	ancho
δ	desplazamiento químico
d	doblete
dd	doblete de dobletes
dt	doblete de tripletes
DMSO- <i>d</i> ₆	hexa-deutero-dimetilsulfóxido
H	protón
Hz	hercios (= 1/segundo)
<i>J</i>	constante de acoplamiento
m	multiplete
ppm	partes por millón
c	cuadruplete
s	singlete
t	triplete
td	triplete de dobletes

5 Analíticas generales

Todas las reacciones se llevaron a cabo usando reactivos y disolventes de calidad comercial. Los espectros de RMN se registraron en un instrumento AVANCE IIIHD 400 MHz de Bruker usando el software Top-Spin 3.2 pl6. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) a partir de la referencia interna de trimetilsilano en unidades δ. Los datos seleccionados se indican de la forma siguiente: desplazamiento químico, multiplicidad, constante de acoplamiento (*J*), integración. Se realizó cromatografía de capa fina analítica (TLC) usando Merck placas de gel de sílice 60 F254. Todos los compuestos se visualizaron como puntos individuales usando luz UV de onda corta. Los espectros de masas de baja resolución se obtuvieron usando un espectrómetro de masas de cromatografía líquida (LCMS) que constaba de un Agilent 1100 serie LC acoplado a un espectrómetro de masas cuadrupolo Agilent 6130 (ionización positiva por electropulverización).

ES 2 897 050 T3

Métodos:

Métodos de HPLC-MS:

Método 1

<i>Nombre del método:</i>	Z003_S05
Descripción del dispositivo:	Agilent 1200 con DA- y detector MS
Columna:	XBridge C18_3,0 x 30 mm_2,5 µm
Fabricante de la columna:	Waters
Descripción:	

Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de disolv. [NH ₃ acuoso al 0,1 %]	% de disolv. [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]	Contrapresión [kPa (PSI)]
0,0	95,0	5,0	2,2	60,0	
0,2	95,0	5,0	2,2	60,0	
1,2	0,0	100,0	2,2	60,0	
1,25	0,0	100,0	3,0	60,0	
1,4	0,0	100,0	3,0	60,0	

Método 2

<i>Nombre del método:</i>	Z011_S03
Descripción del dispositivo:	Agilent 1200 con DA- y detector MS
Columna:	XBridge C18_3,0 x 30 mm_2,5 µm
Fabricante de la columna:	Waters
Descripción:	

Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de disolv. [NH ₃ acuoso al 0,1 %]	% de disolv. [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]	Contrapresión [kPa (PSI)]
0,0	97,0	3,0	2,2	60,0	
0,2	97,0	3,0	2,2	60,0	
1,2	0,0	100,0	2,2	60,0	
1,25	0,0	100,0	3,0	60,0	
1,4	0,0	100,0	3,0	60,0	

Método 3

<i>Nombre del método:</i>	004_CA10
Descripción del dispositivo:	Waters Acquity, Detector QDa
Columna:	XBridge C18_3,0 x 30 mm_2,5 µm
Fabricante de la columna:	Waters
Descripción:	

Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de disolv. [NH ₃ acuoso al 0,1 %]	% de disolv. [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]	Contrapresión [kPa (PSI)]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0	
1,3	0,0	100,0	1,5	60,0	
1,5	0,0	100,0	1,5	60,0	
1,6	95,0	5,0	1,5	60,0	

Método 4

<i>Nombre del método:</i>	Z018_S04
Descripción del dispositivo:	Agilent 1200 con DA- y detector MS
Columna:	Sunfire C18_3,0 x 30 mm_2,5 µm
Fabricante de la columna:	Waters

ES 2 897 050 T3

(continuación)

Nombre del método:	Z018_S04
Descripción:	

Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de disolv. [TFA acuoso al 0,1 %]	% de disolv. [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]	Contrapresión [kPa (PSI)]
0,0	97,0	3,0	2,2	60,0	
0,2	97,0	3,0	2,2	60,0	
1,2	0,0	100,0	2,2	60,0	
1,25	0,0	100,0	3,0	60,0	
1,4	0,0	100,0	3,0	60,0	

Métodos analíticos de SFC quiral:

Método 5: I_C2_20 MeOH NH₃ 001

Nombre del método:	I_C2_20_MEOH_NH ₃ _001
Descripción del dispositivo:	SFC Agilent 1260 con DAD y ELSD
Columna:	Lux?Cellulose-2 4,6 x 250 mm 5 µm
Fabricante de la columna:	Phenomenex

Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de disolv. [scCO ₂]	% de disolv. [MEOH 20 mM NH ₃]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]	Contrapresión [kPa (PSI)]
0,0	80,0	20,0	4,0	40,0	14996,1 (2175,0)
10,0	80,0	20,0	4,0	40,0	14996,1 (2175,0)

Método 6: I_C4_20 MeOH NH₃ 001

Nombre del método:	I_C4_20_MEOH_NH ₃ _001
Descripción del dispositivo:	SFC Agilent 1260 con DAD y ELSD
Columna:	Lux?Cellulose-4 4,6 x 250 mm 5 µm
Fabricante de la columna:	Phenomenex

Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de disolv. [scCO ₂]	% de disolv. [MEOH 20 mM NH ₃]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]	Contrapresión [kPa (PSI)]
0,0	80,0	20,0	4,0	40,0	14996,1 (2175,0)
10,0	80,0	20,0	4,0	40,0	14996,1 (2175,0)

Método 7: I_C4_30 MEOH NH₃ 001

Nombre del método:	I_C4_30_MEOH_NH ₃ _001
Descripción del dispositivo:	SFC Agilent 1260 con DAD y ELSD
Columna:	Lux?Cellulose-4 4,6 x 250 mm 5 µm
Fabricante de la columna:	Phenomenex

Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de disolv. [scCO ₂]	% de disolv. [MEOH 20 mM NH ₃]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]	Contrapresión [kPa (PSI)]
0,0	70,0	30,0	4,0	40,0	14996,1 (2175,0)
10,0	70,0	30,0	4,0	40,0	14996,1 (2175,0)

Método 8: I_IA_35 MEOH NH₃ 001

Nombre del método:	I_IA_35_MEOH_NH ₃ _001
Descripción del dispositivo:	SFC Agilent 1260 con DAD y MS
Columna:	Chiralpak?IA 4,6 x 250 mm 5 µm

ES 2 897 050 T3

(continuación)

<i>Nombre del método:</i>	<i>I_IA_35_MEOH_NH3_001</i>
Fabricante de la columna:	Daicel

Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de disolv. [scCO ₂]	% de disolv. [MEOH 20 mM NH ₃]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]	Contrapresión [kPa (PSI)]
0,0	65,0	35,0	4,0	40,0	14996,1 (2175,0)
10,0	65,0	35,0	4,0	40,0	14996,1 (2175,0)

Método 9: I C4 30 ETOH NH₃ 001

<i>Nombre del método:</i>	<i>I C4 30 ETOH NH3 001</i>
Descripción del dispositivo:	SFC Agilent 1260 con DAD y ELSD
Columna:	Lux?Cellulose-4 4,6 x 250 mm 5 µm
Fabricante de la columna:	Phenomenex

Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de disolv. [scCO ₂]	% de disolv. [ETOH 20 mM NH ₃]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]	Contrapresión [kPa (PSI)]
0,0	70,0	30,0	4,0	40,0	14996,1 (2175,0)
10,0	70,0	30,0	4,0	40,0	14996,1 (2175,0)

Método 10: I IG 40 MEOH NH₃ 001

<i>Nombre del método:</i>	<i>I IG 40 MEOH NH3 001</i>
Descripción del dispositivo:	SFC Agilent 1260 con DAD y MS
Columna:	Chiralpak?IG 4,6 x 250 mm 5 µm
Fabricante de la columna:	Daicel

Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de disolv. [scCO ₂]	% de disolv. [ETOH 20 mM NH ₃]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]	Contrapresión [kPa (PSI)]
0,0	60,0	40,0	4,0	40,0	14996,1 (2175,0)
10,0	60,0	40,0	4,0	40,0	14996,1 (2175,0)

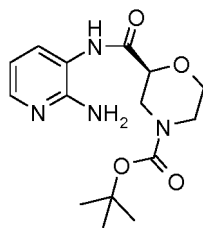
Método 11: I SA 15 MEOH NH₃ 001

<i>Nombre del método:</i>	<i>I SA 15 MEOH NH3 001</i>
Descripción del dispositivo:	SFC Agilent 1260 con DAD y MS
Columna:	CHIRAL ART?Amylose SA_4,6 x 250 mm_5 µm
Fabricante de la columna:	YMC

Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de disolv. [scCO ₂]	% de disolv. [ETOH 20 mM NH ₃]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]	Contrapresión [kPa (PSI)]
0,0	85,0	15,0	4,0	40,0	14996,1 (2175,0)
10,0	85,0	15,0	4,0	40,0	14996,1 (2175,0)

Preparación de los productos intermedios:

Ejemplo 1a



5

Se disolvió 4-*terc*-butiléster de ácido S-morfolin-2,4-dicarboxílico (10 g, 43,2 mmoles) en DMF (120 ml) y la temperatura de bajó a 0 °C; después se añadió TBTU y la mezcla se agitó 15 min. antes de la adición de TEA (12,05 ml) y 2,3 diamino piridina (4,7 g; 43,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó 20 horas a temperatura ambiente antes del tratamiento: el DMF se eliminó a presión reducida; el producto en bruto se diluyó con EtOAc (300 ml) y agua (100 ml) y después se filtró con un filtro de vidrio. La fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato sódico (50 ml). La solución de hidrogenocarbonato sódico se extrajo de nuevo con 100 ml de EtOAc, las fases orgánicas se combinaron juntas y se secaron sobre Na₂SO₄. El residuo obtenido después de la evaporación de los disolventes se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/MeOH/NH₄OH (97/3/0,3). Obtenidos 11,5 g

15

HPLC-MS; Método: Z011_S03; T _r [min]: 0,82	MS: 323 (M+H) ⁺
Tr de SFC quiral Método: I C2 20 MeOH NH ₃ 001.M	Tr [min]: enantiómero R 2,90; 4,7 % (Área)
Tr de SFC quiral Método: I C2 20 MeOH NH ₃ 001.M	Tr [min]: enantiómero S 3,38; 95,3 % (Área)

Ejemplo 1b

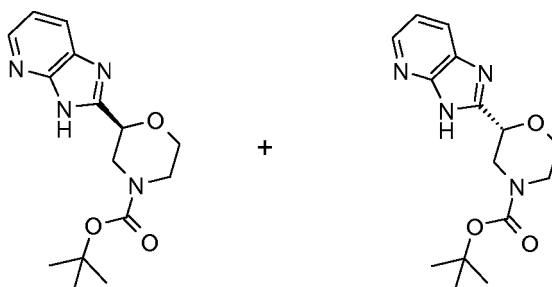
El ejemplo 1b se preparó de manera análoga a la del ejemplo 1a. Materiales de partida: 4-*terc*butiléster del ácido morfolin-2,4 dicarboxílico (550 mg, 2,4 mmol), 2,3 diamino-5-fluoro-piridina (340 mg; 2,7 mmol), TBTU (850 mg, 2,6 mmol) y TEA (1,0 ml, 7,2 mmol) en DMF (5 ml).

25

Obtenidos 580 mg

HPLC-MS; Método: Z018_S04; T _r [min]: 0,79/0,87	MS: 323 (M+H) ⁺

Ejemplo 2a



ES 2 897 050 T3

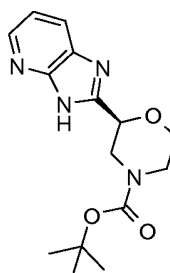
- 5 El ejemplo 1a (11,5 g, 35,67 mmoles) se disolvió en DMF (100 ml), Se añadió CsF (7 g, 50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 28 horas a 100 °C. La temperatura se dejó enfriar a temperatura ambiente y el DMF se eliminó a presión reducida; el producto en bruto se repartió entre EtOAc (250 ml) y agua (50 ml), la fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto obtenido después de la evaporación del disolvente se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM 95/MeOH 5/NH₄OH 0,5) para proporcionar 5,2 g del compuesto deseado.

HPLC-MS; Método: Z011_S03; T _r [min]: 0,77	MS: 305 (M+H) ⁺ ; 249 (M+H-Isobuteno) ⁺
Tr de SFC quiral Método: I_C2_20_MeOH_NH3_001.M	Tr [min]: enantiómero S 2,83; 81,75 %
Tr de SFC quiral Método: I_C2_20_MeOH_NH3_001.M	Tr [min]: enantiómero R
	3,63 min; 18,25 %

- 10 La SFC analítica indicó que tuvo lugar una racemización parcial (e.e. 63,5 %); se sometieron 5,2 g a una cromatografía SFC preparativa quiral. Condiciones de SFC preparativa:

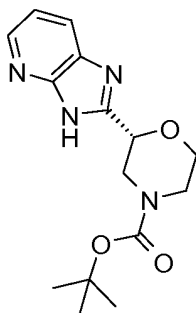
Columna	Lux@Cellulose-4_21,2x250 mm_5 μm
Disolventes:	
scCO ₂	80 %
MeOH 20 mM NH ₃	20 %
Regulador de contrapresión	150 bar
Temperatura	40
Caudal	60 ml/min
Concentración de muestra	50 mg/ml
Disolvente de muestra	MeOH
Volumen de inyección	200 μl
Longitud de onda del detector	254 nM
Dispositivo	Jasco Rockclaw 150

Ejemplo 2b: obtenidos 3,37 g después de separación por SFC preparativa



HPLC-MS; Método: Z011_S03; T _r [min]: 0,76	MS: 305 (M+H) ⁺ ; 249 (M+H-Isobuteno) ⁺
Tr de SFC quiral Método: I_C4_20_MeOH_NH3_001.M	Tr [min]: 2,30
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 1,44 (s, 9 H); 3,04 (s a, 1H); 3,17 (s a, 1H); 3,68 (td, <i>J</i> = 11,43, 2,65 Hz, 1H); 3,82 (d a, <i>J</i> = 13,39 Hz, 1H); 3,94-4,08 (m, 1H); 4,22 (d a, <i>J</i> = 12,88 Hz, 1H); 4,76 (dd, <i>J</i> = 10,23, 2,91 Hz, 1H); 7,22 (dd, <i>J</i> = 7,83, 4,80 Hz, 1H); 7,93 (d a, <i>J</i> = 7,58 Hz, 1H); 8,33 (dd, <i>J</i> = 4,80, 1,26 Hz, 1H)	

Ejemplo 2c: Obtenidos 0,75 g después de separación por SFC preparativa



HPLC-MS; Método: Z011_S03; Tr [min]: 0,76

MS: 305 (M+H)⁺; 249 (M+H-Isobuteno)⁺

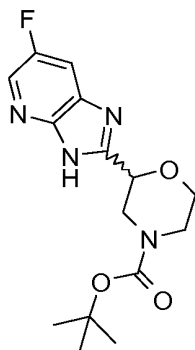
SFC quiral; Método: I_C4_20_MeOH_NH3_001.M

Tr [min]: 2,86

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆); δ ppm: 1,44 (s, 9 H); 3,04 (s a, 1H); 3,17 (s a, 1H); 3,68 (td, *J* = 11,43, 2,65 Hz, 1H); 3,82 (d a, *J* = 13,39 Hz, 1H); 3,94-4,08 (m, 1H); 4,22 (d a, *J* = 12,88 Hz, 1H); 4,76 (dd, *J* = 10,23, 2,91 Hz, 1H); 7,22 (dd, *J* = 7,83, 4,80 Hz, 1H); 7,93 (d a, *J* = 7,58 Hz, 1H); 8,33 (dd, *J* = 4,80, 1,26 Hz, 1H)

Ejemplo 2d

- 5 El ejemplo 1b (580 mg; 1,7 mmol) y K₂CO₃ (300 mg; 2,2 mmol) en 2-propanol (10 ml) se agitaron a 80 °C durante 6 h, a temperatura ambiente durante 3 días y a reflujo durante 5 h. Después se añadió más K₂CO₃ (300 mg; 2,2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la adición de ACN y filtración, el licor madre se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa (C-18 X-Bridge; 50 °C; H₂O + amoniaco al 0,15%: acetonitrilo = 85:15 → 65:35) para obtener 440 mg del producto deseado.



HPLC-MS; Método: Z018_S04; Tr [min]: 0,88

MS: 321 (M-H)⁻; 267(M+H-Isobuteno)⁺

SFC quiral; Método: I_SA_15_MeOH_NH3_001

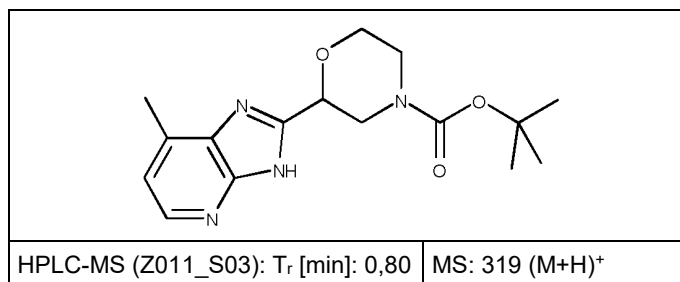
Tr: 1,82 min (39,5 %) y 2,48 min (60,5 %)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆); δ ppm: 1,44 (s, 9 H); 2,91-3,11 (m, 1H); 3,12-3,24 (m, 1H); 3,67 (td, *J* = 11,44, 2,72 Hz, 1H); 3,81 (d a, *J* = 13,31 Hz, 1H); 4,00 (d a, *J* = 10,90 Hz, 1H); 4,21 (d a, *J* = 12,55 Hz, 1H); 4,75 (dd, *J* = 10,27, 3,04 Hz, 1H); 7,80-7,94 (m, 1H); 8,33 (s, 1H); 13,18 (s a, 1H)

10

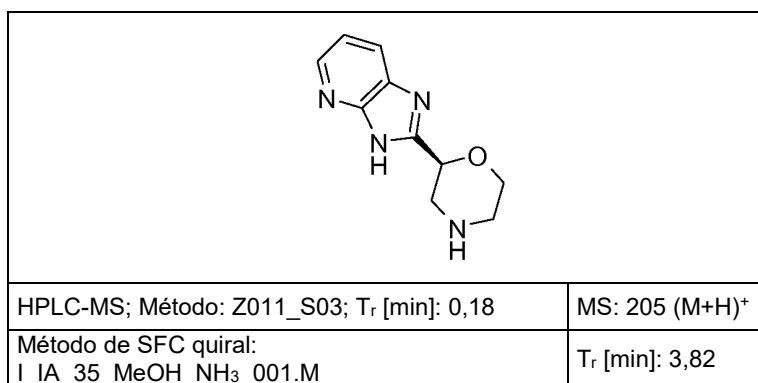
Ejemplo 2e

- 15 Una mezcla de 2,3-diamino-4-metil-piridina (85 mg; 0,69 mmol), ácido (*tert*-butoxi)carbonil]morfolin-2-carboxílico (150 mg; 0,65 mmol), TBTU (220 mg; 0,69 mmol) y TEA (300 μl; 2,2 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió ácido acético (2 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h a 100 °C. Después de la adición de dioxano se liofilizó, el residuo se recogió en metanol, se añadieron unas pocas gotas de amoniaco conc., se filtró y se purificó por HPLC preparativa (C-18 X-Bridge; 50 °C; H₂O + amoniaco al 0,15 %:acetonitrilo = 82:18 → 62:38) para obtener 120 mg (58 %) del producto deseado.

Ejemplo 3b

5 El ejemplo 2b (1,3 g; 4,27 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C; se añadió HCl (5,34 ml; solución 4 N en dioxano) y después de 15 min la temperatura se elevó a ta. La mezcla de reacción se agitó 15 horas; el DCM se evaporó a presión reducida a una temperatura de 35 °C.

Obtenidos 1,15 g del producto deseado (Ejemplo 3b).

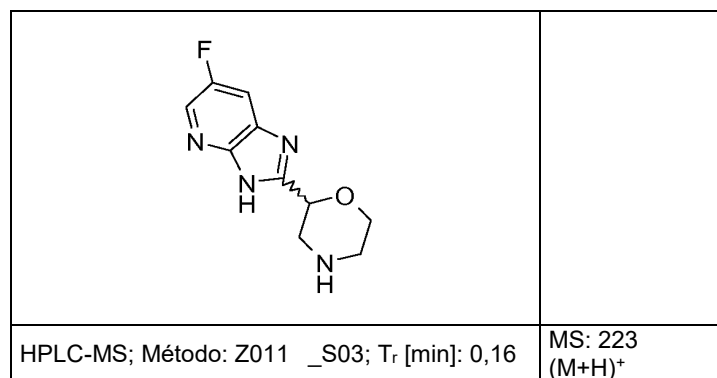


10

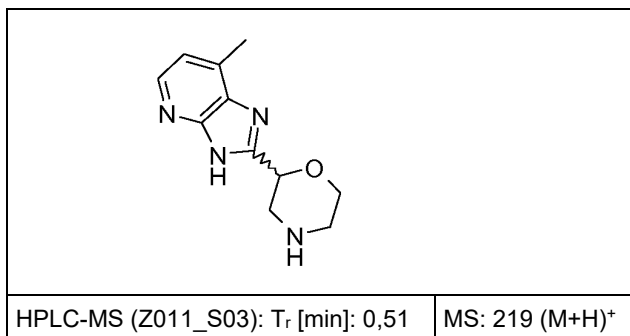
Ejemplo 3d

15 El ejemplo 3d se preparó de manera análoga a la del ejemplo 3b. Materiales de partida: Ejemplo 2d (440 mg, 1.4 mmol) y HCl (8 ml, solución 1 N en dioxano) en dioxano (4 ml). Obtenidos: 400 mg

15

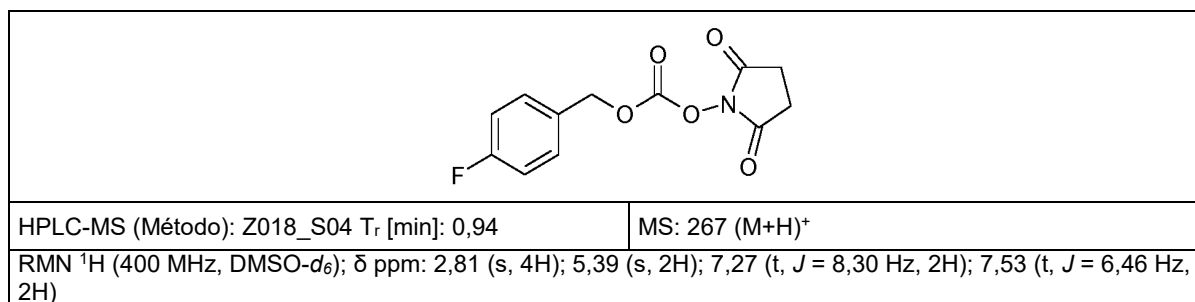
Ejemplo 3e

20 El ejemplo 2e (120 mg; 0,69 mmol) se mezcló con cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N; 10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo (110 mg) se usó sin más purificación.



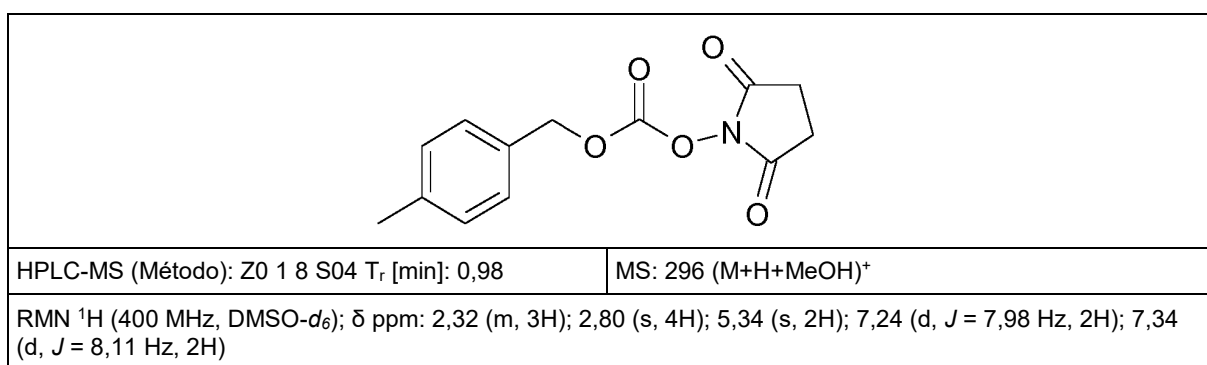
Ejemplo 4a

- 5 Una mezcla de (4-fluoro-fenil)-metanol (3,0 g, 23,8 mmol) y carbonato de N,N'-disuccinimidilo (6,1 g, 23,8 mmol) con 4-dimetilamino-piridina (1,1 g, 9,0 mmol) en DCM (30 ml) y acetonitrilo (30 ml) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de la adición de más DCM, la mezcla se extrajo con agua, ácido clorhídrico (0,5 N) y solución acuosa de Na₂CO₃ (1 N), las fases acuosas se extrajeron con DCM y las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄. Después de la evaporación al vacío, el residuo se agitó con éter dietílico y se concentró. El sólido resultante se agitó
- 10 otra vez con éter dietílico, se filtró, se secó al vacío y se usó sin más purificación. Cantidad obtenida: 4,7 g.



Ejemplo 4b

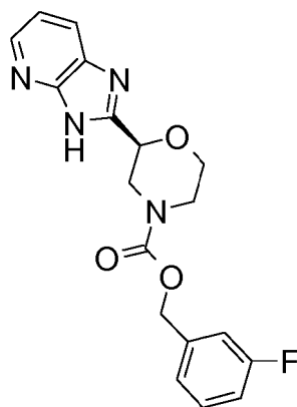
- 15 El ejemplo 4b se preparó de manera análoga a la del ejemplo 4a. Materiales de partida: p-tolil-metanol (10,0 g, 81,9 mmol), carbonato de N,N'-disuccinimidilo (21,0 g, 81,6 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1,5 g, 12,3 mmol) en DCM (100 ml) con ACN (100 ml). Obtenidos: 17,1 g



20 REALIZACIONES A MODO DE EJEMPLO

Ejemplo 1

- 25 (3-fluoro-fenil)-metanol (95,5 mg; 0,76 mmol) y CDI (123 mg; 0,76 mmol) se mezclaron juntos en DMF (3 ml); la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos; El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol) y DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol) se añadieron después en secuencia y la mezcla de reacción se agitó 17 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se diluyó con 1 ml de una mezcla de MeOH/agua (1/1) antes de separarla por HPLC semipreparativa. Obtenidos 45 mg del compuesto deseado.



Ejemplo 1

HPLC-MS; Método: Z003_S05; T_r [min]: 0,99MS: 357 (M+H)⁺SFC quiral; Método: I_C4_30_MEOH_NH₃_001

Tr [min]: 2,60

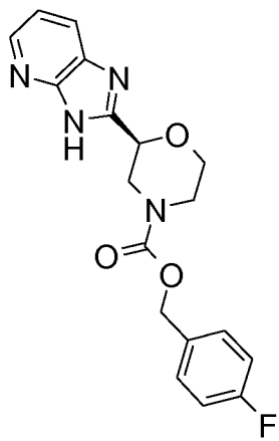
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆); δ ppm: 3,02-3,23 (m, 1H); 3,73 (td, *J* = 11,37, 2,72 Hz, 1H); 3,89 (d a, *J* = 11,66 Hz, 1H); 4,02 (d a, *J* = 11,41 Hz, 1H); 4,30 (d a, *J* = 13,31 Hz, 1H); 4,84 (dd, *J* = 10,01, 2,66 Hz, 1H); 5,12-5,20 (m, 2H); 7,13-7,27 (m, 4H); 7,43 (td, *J* = 7,98, 6,21 Hz, 1H); 7,93 (d a, *J* = 7,60 Hz, 1H); 8,33 (dd, *J* = 4,75, 1,20 Hz, 1H); 13,01 (s a, 1H)

Ejemplo 2

- 5 El ejemplo 2 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol), (4-fluoro-fenil)-metanol (82,3 μl; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol). Disolvente: DMF (3 ml).

El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa.

- 10 Obtenidos: 50 mg



Ejemplo 2

HPLC-MS; Método: Z003_S05; T_r [min]: 0,98MS: 357 (M+H)⁺Método de SFC quiral: I C4_30_EtOH_NH₃_001

Tr [min]; 2,61

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆); δ ppm: 3,03-3,22 (m, 1H); 3,67-3,77 (m, 1H); 3,87 (d a, *J* = 13,64 Hz, 1H); 4,01 (d a, *J* = 11,37 Hz, 1H); 4,28 (d a, *J* = 12,63 Hz, 1H); 4,82 (dd, *J* = 10,11, 2,78 Hz, 1H); 5,09-5,16 (m, 2H); 7,17-7,24 (m, 3H); 7,47 (dd, *J* = 8,46, 5,68 Hz, 2H); 7,93 (d a, *J* = 6,82 Hz, 1H); 8,33 (d, *J* = 3,79 Hz, 1H); 12,99 (s a, 1H)

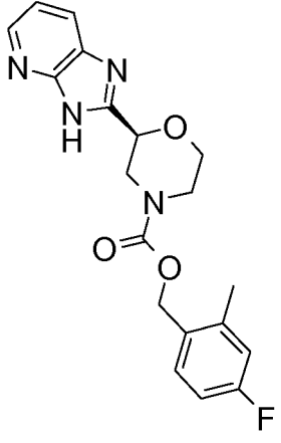
Ejemplo 4

- 15 El ejemplo 4 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol), (4-fluoro-2-metil-fenil)-metanol (106 mg; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol).

Disolvente: DMF (3 ml).

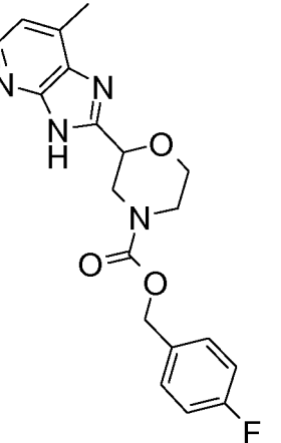
El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa.

5 Obtenidos: 35 mg

	
Ejemplo 4	
HPLC-MS: Método: Z003_S05; Tr [min]: 1,04	MS: 371 (M+H) ⁺
SFC quiral; Método: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	Tr [min]: 2,58
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2,34 (s, 3H); 3,04-3,21 (m, 1H); 3,71 (t a, <i>J</i> = 10,39 Hz, 1H); 3,85 (d a, <i>J</i> = 13,31 Hz, 1H); 4,01 (d a, <i>J</i> = 11,15 Hz, 1H); 4,25 (s a, 1H); 4,81 (dd, <i>J</i> = 10,08, 2,98 Hz, 1H); 5,08-5,16 (m, 2H); 6,98-7,11 (m, 2H); 7,22 (dd, <i>J</i> = 7,98, 4,82 Hz, 1H); 7,39 (dd, <i>J</i> = 8,36, 6,21 Hz, 1H); 7,92 (d a, <i>J</i> = 7,48 Hz, 1H); 8,32 (dd, <i>J</i> = 4,69, 1,14 Hz, 1H); 13,00 (s a, 1H)	

Ejemplo 5

- 10 Una mezcla del producto del ejemplo 3e (50 mg; 0,17 mmol), el ejemplo 4a (50 mg; 0,19 mmol) y TEA (100 μl; 0,72 mmol) en THF (4 ml) y acetonitrilo (4 ml) se calentó a reflujo y se agitó a temperatura ambiente sin más calentamiento durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener 35,7 mg del producto deseado.

	
Ejemplo 5	
HPLC-MS (004_CA10): Tr [min]: 0,65	MS: 371 (M+H) ⁺
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2,52-2,55 (m, 3H); 2,99-3,22 (m, 1H); 3,45-3,77 (m, 2H); 3,88 (d a, <i>J</i> = 13,56 Hz, 1H); 4,01 (d a, <i>J</i> = 11,53 Hz, 1H); 4,26 (d a, <i>J</i> = 12,29 Hz, 1H); 4,79 (dd, <i>J</i> = 10,20, 2,85 Hz, 1H); 5,08-5,17 (m, 2H); 7,04 (dd, <i>J</i> = 4,82, 0,63 Hz, 1H); 7,20 (t, <i>J</i> = 8,36 Hz, 2H); 7,46 (t, <i>J</i> = 6,13 Hz, 2H); 8,18 (d, <i>J</i> = 4,82 Hz, 1H)	

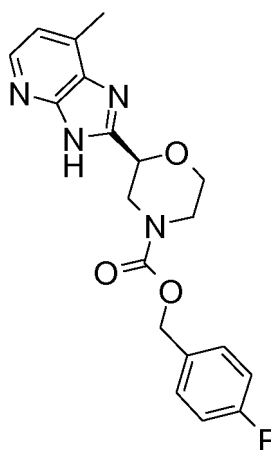
- 15 Una muestra del producto del ejemplo 5 (34 mg) se separó por cromatografía quiral (SFC) para tener acceso al ejemplo 6.

Condiciones preparativas:

Columna	Chiralpak [®] IG 10 x 250 mm 5 μ m
Disolventes:	
scCO ₂	60 %
MeOH 20 mM NH ₃	40 %
Regulador de contrapresión	120 bar
Temperatura	40 °C
Caudal	10 ml/min
Concentración de muestra	6 mg/ml
Disolvente de muestra	MeOH:DCM 1:1
Volumen de inyección	300 μ l
Longitud de onda del detector	220 nm
Dispositivo	Mini Gram

5 Ejemplo 6

Obtenidos: 16 mg

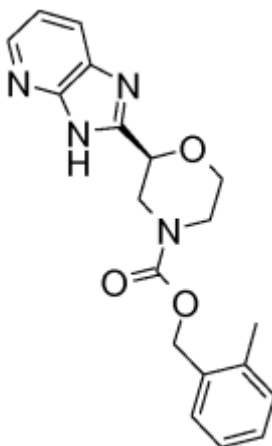
	
Ejemplo 6	
Método de SFC quiral: IG_40_MEOH_NH ₃ _001	Tr: 3,61 min
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2,52-2,54 (m, 3H); 3,08-3,25 (m, 1H); 3,35-3,47 (m, 1H); 3,71 (t a, <i>J</i> = 10,61 Hz, 1H); 3,88 (d a, <i>J</i> = 13,14 Hz, 1H); 4,01 (d a, <i>J</i> = 10,86 Hz, 1H); 4,26 (d a, <i>J</i> = 11,87 Hz, 1H); 4,79 (d a, <i>J</i> = 8,34 Hz, 1H); 5,09-5,16 (m, 2H); 7,03 (d, <i>J</i> = 4,80 Hz, 1H); 7,20 (t, <i>J</i> = 8,84 Hz, 2H); 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,46, 5,68 Hz, 2H); 8,18 (d a, <i>J</i> = 4,04 Hz, 1H); 12,98 (s a, 1H)	

10 Ejemplo 8

El ejemplo 8 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol), *o*-tolil-metanol (92,6 mg; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol). Disolvente: DMF (3 ml).

15

El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa. Obtenidos: 38 mg.



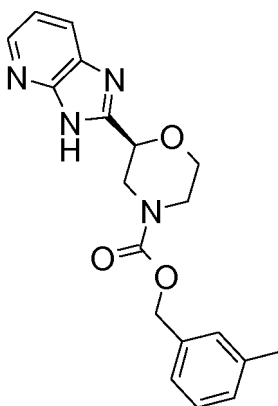
Ejemplo 8

HPLC-MS: Método: Z003_S05; T _r [min]: 1,03	MS: 353 (M+H) ⁺
Método de SFC quirál: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	Tr [min]: 3,14
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2,32 (s, 3H); 3,03-3,22 (m, 1H); 3,66-3,78 (m, 1H); 3,87 (d a, <i>J</i> = 13,56 Hz, 1H); 4,01 (d a, <i>J</i> = 11,41 Hz, 1H); 4,17-4,37 (m, 1H); 4,82 (dd, <i>J</i> = 10,08, 2,98 Hz, 1H); 5,15 (d, <i>J</i> = 1,77 Hz, 2H); 7,17-7,27 (m, 4H); 7,34 (d, <i>J</i> = 7,35 Hz, 1H); 7,92 (d a, <i>J</i> = 7,48 Hz, 1H); 8,32 (dd, <i>J</i> = 4,63, 1,08 Hz, 1H); 13,00 (s a, 1H)	

Ejemplo 9

5 El ejemplo 9 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol), metilil-metanol (91,2 μl; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol). Disolvente: DMF (3 ml).

El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa. Obtenidos 49 mg.



Ejemplo 9

HPLC-MS (Método): Z003_S05; T _r [min]: 1,04;	MS: 353 (M+H) ⁺
Método de SFC quirál: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	Tr [min]: 3,17
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2,30-2,40 (m, 3H); 3,00-3,22 (m, 1H); 3,41-3,76 (m, 1H); 3,88 (d a, <i>J</i> = 13,56 Hz, 1H); 4,02 (d a, <i>J</i> = 11,15 Hz, 1H); 4,29 (d a, <i>J</i> = 13,18 Hz, 1H); 4,82 (dd, <i>J</i> = 10,14, 2,91 Hz, 1H); 5,06-5,14 (m, 2H); 7,13-7,29 (m, 5H); 7,92 (d a, <i>J</i> = 7,48 Hz, 1H); 8,32 (dd, <i>J</i> = 4,69, 1,14 Hz, 1H); 13,00 (s a, 1H)	

10

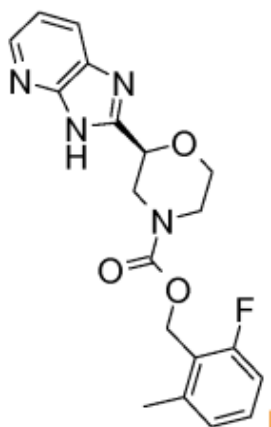
Ejemplo 10

El ejemplo 10 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol), (2-fluoro-6-metil-fenil)-metanol (106 mg; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol).

ES 2 897 050 T3

Disolvente: DMF (3 ml).

El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa. Obtenidos: 25 mg.

	
Ejemplo 10	
HPLC-MS (Método): Z003_S05; T _r [min]: 1,03	MS: 371 (M+H) ⁺
Método de SFC quirál: I C4 20 MeOH NH ₃ 001	T _r [min]: 2,68
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2,40 (s, 3H); 3,03-3,20 (m, 1H); 3,61-3,76 (m, 1H); 3,82 (s a, 1H); 3,98 (s a, 1H); 4,18 (s a, 1H); 4,79 (d a, J = 7,86 Hz, 1H); 5,17-5,23 (m, 2H); 7,03-7,12 (m, 2H); 7,21 (dd, J = 7,92, 4,75 Hz, 1H); 7,32 (td, J = 7,86, 6,21 Hz, 1H); 7,92 (d a, J = 6,72 Hz, 1H); 8,32 (d a, J = 4,06 Hz, 1H); 12,98 (s a, 1H)	

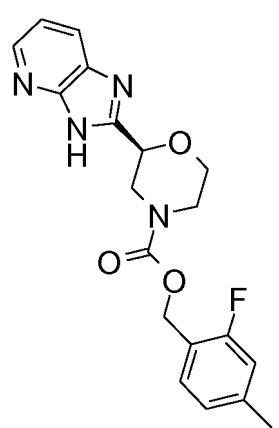
5

Ejemplo 11

El ejemplo 11 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol), (2-fluoro-4-metil-fenil)-metanol (106 mg; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol).
Disolvente: DMF (3 ml).

10

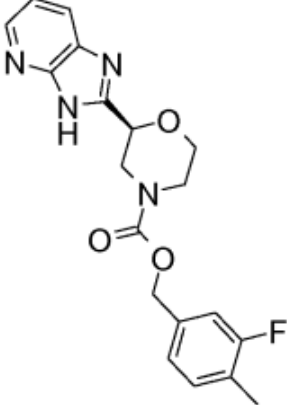
El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa. Obtenidos: 49 mg.

	
Ejemplo 11	
HPLC-MS (Método): Z003_S05; T _r [min]: 1,06	MS: 371 (M+H) ⁺
Método de SFC quirál: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	T _r [min]: 2,89
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2,25-2,34 (m, 3H); 3,01-3,20 (m, 1H); 3,39-3,75 (m, 1H); 3,76-3,91 (m, 1H); 4,01 (d a, J = 9,76 Hz, 1H); 4,16-4,35 (m, 1H); 4,80 (dd, J = 10,27, 2,91 Hz, 1H); 5,10-5,19 (m, 2H); 7,00-7,12 (m, 2H); 7,22 (dd, J = 7,98, 4,69 Hz, 1H); 7,37 (t, J = 7,86 Hz, 1H); 7,92 (d a, J = 7,35 Hz, 1H); 8,32 (dd, J = 4,63, 1,08 Hz, 1H); 13,00 (s a, 1H)	

Ejemplo 12

El ejemplo 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol), (3-fluoro-4-metil-fenil)-metanol (106 mg; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol).
5 Disolvente: DMF (3 ml).

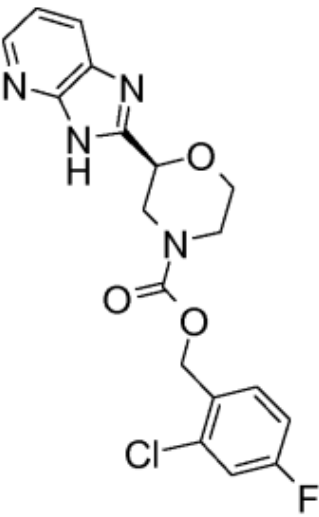
El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa. Obtenidos 38 mg.

	
Ejemplo 12	
HPLC-MS (Método): Z003_S05; T _r [min]: 1,06	MS: 371 (M+H) ⁺
Método de SFC quiral: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	T _r [min]: 2,85
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2,23 (s, 3H); 3,05-3,25 (m, 1H); 3,72 (td, <i>J</i> = 11,31, 2,65 Hz, 1H); 3,88 (d a, <i>J</i> = 13,14 Hz, 1H); 4,01 (d a, <i>J</i> = 11,12 Hz, 1H); 4,28 (d a, <i>J</i> = 13,39 Hz, 1H); 4,82 (dd, <i>J</i> = 10,10, 2,78 Hz, 1H); 5,06-5,15 (m, 2H); 7,12-7,31 (m, 4H); 7,93 (d a, <i>J</i> = 7,33 Hz, 1H); 8,33 (d, <i>J</i> = 3,54 Hz, 1H); 12,99 (s a, 1H)	

10 Ejemplo 13

El ejemplo 13 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol), (2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanol (121,7 mg; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol).
15 Disolvente: DMF (3 ml).

El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa. Obtenidos: 52 mg.

	
Ejemplo 13	
HPLC-MS (Método): Z003_S05; T _r [min]: 1,06	MS: 391 (M+H) ⁺

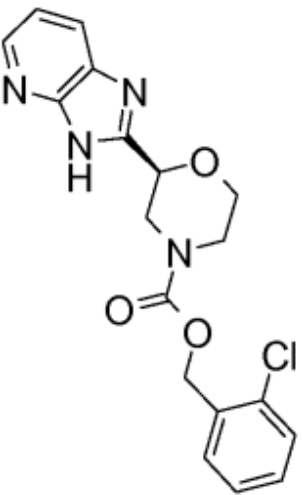
(continuación)

Método de SFC quiral: I C4_30_MeOH_NH3_001	Tr [min]: 2,81
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 3,07-3,25 (m, 2H); 3,67-3,78 (m, 1H); 3,86 (d a, <i>J</i> = 13,14 Hz, 1H); 4,01 (d a, <i>J</i> = 11,12 Hz, 1H); 4,26 (d a, <i>J</i> = 13,39 Hz, 1H); 4,83 (dd, <i>J</i> = 9,98, 2,65 Hz, 1H); 5,15-5,23 (m, 2H); 7,20-7,29 (m, 2H); 7,50 (dd, <i>J</i> = 8,84, 2,53 Hz, 1H); 7,61 (t, <i>J</i> = 6,91 Hz, 1H); 7,92 (d a, <i>J</i> = 7,83 Hz, 1H); 8,33 (d, <i>J</i> = 3,54 Hz, 1H); 13,01 (s a, 1H)	

Ejemplo 14

5 El ejemplo 14 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol), (2-cloro-fenil)-metanol (108 mg; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol). Disolvente: DMF (3 ml).

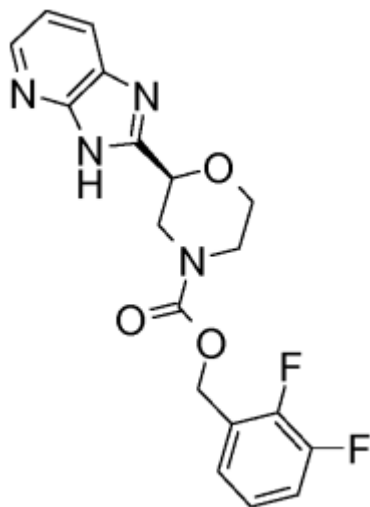
El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa. Obtenidos: 54 mg.

	
Ejemplo 14	
HPLC-MS Método: Z003_S05; T _r [min]: 1,04	MS: 373 (M+H) ⁺
Método de SFC quiral: I C4_30_MeOH_NH3_001	Tr [min]: 3,46
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 3,04-3,24 (m, 1H); 3,73 (td, <i>J</i> = 11,31, 2,47 Hz, 1H); 3,89 (d a, <i>J</i> = 13,18 Hz, 1H); 4,02 (d a, <i>J</i> = 11,41 Hz, 1H); 4,29 (d a, <i>J</i> = 13,05 Hz, 1H); 4,84 (dd, <i>J</i> = 10,08, 2,72 Hz, 1H); 5,17-5,27 (m, 2H); 7,22 (dd, <i>J</i> = 7,98, 4,69 Hz, 1H); 7,35-7,43 (m, 2H); 7,46-7,58 (m, 2H); 7,93 (d a, <i>J</i> = 7,48 Hz, 1H); 8,33 (dd, <i>J</i> = 4,63, 1,08 Hz, 1H); 13,01 (s a, 1H)	

10 Ejemplo 15

15 El ejemplo 15 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol), (2,3-difluoro-fenil)-metanol (85,2 μl mg; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol). Disolvente: DMF (3 ml).

El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa. Obtenidos: 50 mg.



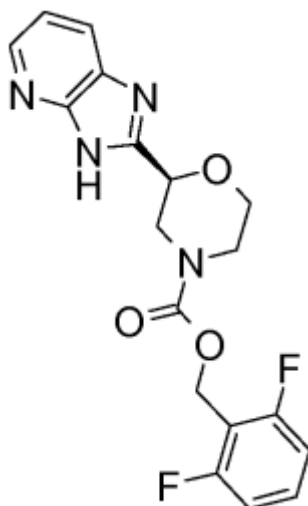
Ejemplo 15

HPLC-MS Método: Z003_S05; T _r [min]: 1,00	MS: 375 (M+H) ⁺
Método de SFC quirál: I C4 30 MeOH NH ₃ 001	T _r [min]: 2,36
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 3,04-3,23 (m, 1H); 3,72 (t a, J = 10,33 Hz, 1H); 3,86 (d a, J = 13,56 Hz, 1H); 4,01 (d a, J = 11,15 Hz, 1H); 4,27 (d a, J = 12,42 Hz, 1H); 4,83 (dd, J = 10,14, 2,79 Hz, 1H); 5,19-5,29 (m, 2H); 7,20-7,47 (m, 4H); 7,93 (d a, J = 7,48 Hz, 1H); 8,33 (dd, J = 4,63, 0,95 Hz, 1H); 13,01 (s a, 1H)	

Ejemplo 16

5 El ejemplo 16 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol), (2,6-difluoro-fenil)-metanol (84 μl; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol). Disolvente: DMF (3 ml).

El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa. Obtenidos: 56 mg.



Ejemplo 16

HPLC-MS Método: Z003_S05; T _r [min]: 0,98	MS: 375 (M+H) ⁺
Método de SFC quirál: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	T _r [min]: 2,28
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 3,10 (s a, 1H); 3,17-3,26 (m, 1H); 3,70 (s a, 1H); 3,85 (s a, 1H); 4,00 (s a, 1H); 4,21 (s a, 1H); 4,79 (d a, J = 8,49 Hz, 1H); 5,17-5,25 (m, 2H); 7,10-7,23 (m, 3H); 7,46-7,55 (m, 1H); 7,92 (d a, J = 6,72 Hz, 1H); 8,32 (d a, J = 4,06 Hz, 1H); 12,99 (s a, 1H)	

10

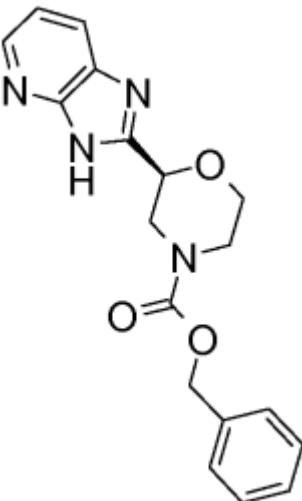
Ejemplo 17

El ejemplo 17 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol),

ES 2 897 050 T3

fenilmetanol (78 μ l; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol). Disolvente: DMF (3 ml).

El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa. Obtenidos: 26 mg.

	
Ejemplo 17	
HPLC-MS Método: Z003_S05; T _r [min]: 0,97	MS: 339 (M+H) ⁺
Método de SFC quirál: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	T _r [min]: 3,10
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆); δ ppm: 3,03-3,24 (m, 1H); 3,72 (td, J = 11,37, 2,60 Hz, 1H); 3,89 (d a, J = 13,31 Hz, 1H); 4,02 (d a, J = 11,28 Hz, 1H); 4,30 (d a, J = 12,93 Hz, 1H); 4,82 (dd, J = 10,14, 3,04 Hz, 1H); 5,10-5,19 (m, 2H); 7,22 (dd, J = 7,98, 4,82 Hz, 1H); 7,31-7,42 (m, 5 H); 7,93 (d a, J = 7,73 Hz, 1H); 8,33 (dd, J = 4,69, 1,27 Hz, 1H); 13,01 (s a, 1H)	

5

Ejemplo 18

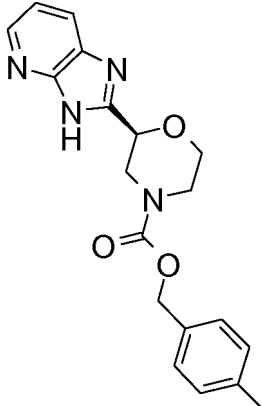
El ejemplo 18 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol), p-tolil-metanol (92,6 mg; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol). Disolvente: DMF (3 ml).

10

El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa.

Obtenidos 25 mg.

15

	
Ejemplo 18	
HPLC-MS Método: Z003_S05; T _r [min]: 1,05	MS: 353 (M+H) ⁺

(continuación)

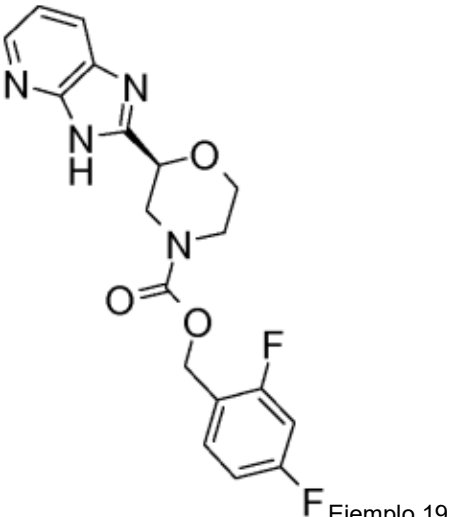
Método de SFC quiral: I C4_30_EtOH_NH ₃ _001	T _r [min]: 3,61
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 2,28-2,33 (m, 3H); 3,15 (d a, <i>J</i> = 12,13 Hz, 2H); 3,65-3,77 (m, 1H); 3,87 (d a, <i>J</i> = 13,14 Hz, 1H); 4,01 (d a, <i>J</i> = 10,61 Hz, 1H); 4,28 (d a, <i>J</i> = 13,39 Hz, 1H); 4,80 (dd, <i>J</i> = 10,23, 2,91 Hz, 1H); 5,05-5,12 (m, 2H); 7,17-7,31 (m, 5 H); 7,92 (d a, <i>J</i> = 7,58 Hz, 1H); 8,32 (d, <i>J</i> = 3,54 Hz, 1H)	

Ejemplo 19

5 El ejemplo 19 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol), (2,4-difluoro-fenil)-metanol (84,6 μl; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol). Disolvente: DMF (3 ml).

El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa.

10 Obtenidos: 65 mg.

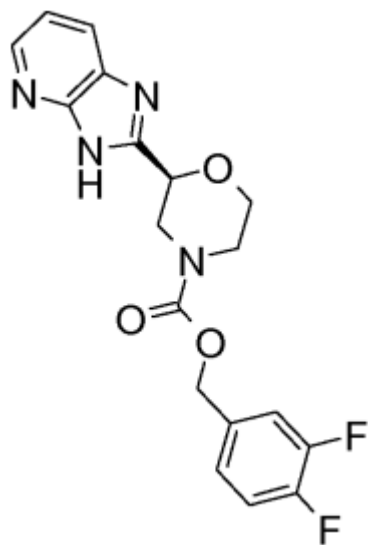
 <p style="text-align: right;">Ejemplo 19</p>	
HPLC-MS Método: Z003_S05; T _r [min]: 1,01	MS: 375 (M+H) ⁺
Método de SFC quiral: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	T _r [min]: 2,14
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 3,02-3,22 (m, 1H); 3,71 (t a, <i>J</i> = 10,48 Hz, 1H); 3,84 (d a, <i>J</i> = 13,39 Hz, 1H); 4,00 (d a, <i>J</i> = 11,37 Hz, 1H); 4,25 (d a, <i>J</i> = 9,60 Hz, 1H); 4,81 (dd, <i>J</i> = 10,11, 3,03 Hz, 1H); 5,11-5,21 (m, 2H); 7,11 (td, <i>J</i> = 8,59, 2,02 Hz, 1H); 7,19-7,32 (m, 2H); 7,52-7,64 (m, 1H); 7,92 (d a, <i>J</i> = 7,33 Hz, 1H); 8,33 (d, <i>J</i> = 3,79 Hz, 1H) 12,97 (s a, 1H)	

Ejemplo 24

15 El ejemplo 24 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol), (3,4-difluoro-fenil)-metanol (86,53 μl; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol). Disolvente: DMF (3 ml).

El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa.

20 Obtenidos: 56 mg



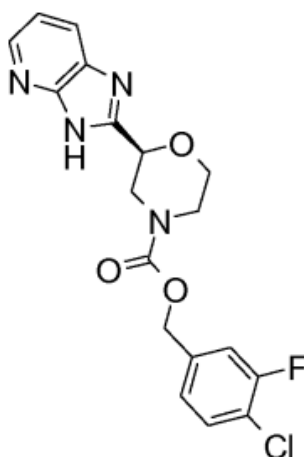
Ejemplo 24

HPLC-MS Método: Z003_S05; T _r [min]: 1,01	MS: 375 (M+H) ⁺
Método de SFC quiral: I C4_30_EtOH_NH ₃ _001	T _r [min]: 2,37
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 3,05-3,25 (m, 1H); 3,73 (td, <i>J</i> = 11,34, 2,66 Hz, 1H); 3,87 (d a, <i>J</i> = 12,67 Hz, 1H); 4,01 (d a, <i>J</i> = 11,66 Hz, 1H); 4,28 (d a, <i>J</i> = 13,18 Hz, 1H); 4,83 (dd, <i>J</i> = 10,01, 2,91 Hz, 1H); 5,07-5,17 (m, 2H); 7,19-7,31 (m, 2H); 7,40-7,54 (m, 2H); 7,93 (d a, <i>J</i> = 7,48 Hz, 1H); 8,33 (dd, <i>J</i> = 4,69, 1,27 Hz, 1H); 13,01 (s a, 1H)	

Ejemplo 25

El ejemplo 25 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol), (4-cloro-3-fluoro-fenil)-metanol (90,5 μl; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol). Disolvente: DMF (3 ml).

El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa. Obtenidos: 39 mg



Ejemplo 25

HPLC-MS Método: Z003_S05; T _r [min]: 1,06	MS: 391 (M+H) ⁺
Método de SFC quiral: I C4_30_EtOH_NH ₃ _001	T _r [min]: 3,28

(continuación)

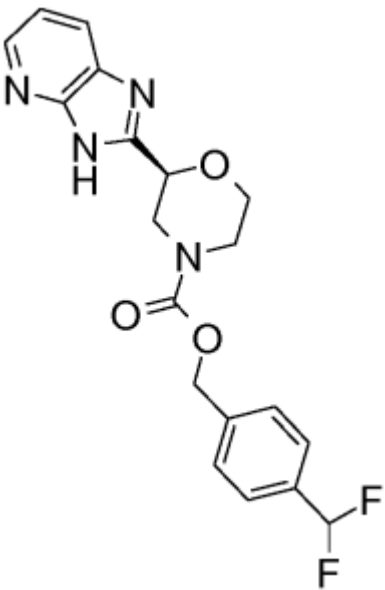
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆); δ ppm; 3,05-3,25 (m, 1H); 3,42 (s a, 1H); 3,73 (td, *J* = 11,25, 2,47 Hz, 1H); 3,88 (s a, 1H); 4,01 (d a, *J* = 11,53 Hz, 1H); 4,28 (d a, *J* = 13,43 Hz, 1H); 4,84 (d a, *J* = 7,86 Hz, 1H); 5,10-5,20 (m, 2H); 7,19-7,32 (m, 2H); 7,47 (d, *J* = 9,95 Hz, 1H); 7,60 (t, *J* = 7,98 Hz, 1H); 7,93 (d a, *J* = 7,35 Hz, 1H); 8,33 (d, *J* = 3,80 Hz, 1H); 13,01 (s a, 1H)

Ejemplo 26

- 5 El ejemplo 26 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol), [4-(difluorometil)fenil]-metanol (79,9 mg; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol). Disolvente: DMF (3 ml).

El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa. Obtenidos: 74 mg

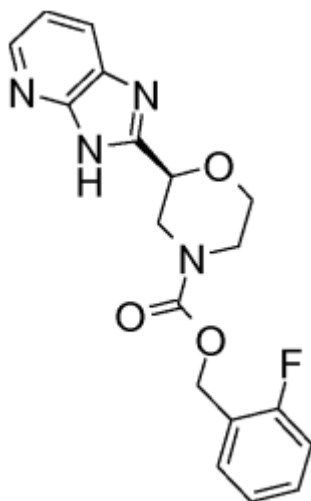
10

	
Ejemplo 26	
HPLC-MS Método: Z003_S05; T _r [min]: 0,99	MS: 389 (M+H) ⁺
Método de SFC quiral: I C4_30_EtOH_NH ₃ _001	T _r [min]: 2,66
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 3,04-3,24 (m, 1H); 3,63-3,85 (m, 1H); 3,85-3,94 (m, 1H); 4,02 (d a, <i>J</i> = 11,41 Hz, 1H); 4,26-4,34 (m, 1H); 4,84 (dd, <i>J</i> = 10,01, 2,66 Hz, 1H); 5,16-5,25 (m, 2H); 7,03 (s, 1H); 7,16-7,24 (m, 1H); 7,33-7,60 (m, 4H); 7,93 (d a, <i>J</i> = 7,73 Hz, 1H); 8,33 (dd, <i>J</i> = 4,69, 1,39 Hz, 1H); 13,01 (s a, 1H)	

Ejemplo 27

- 15 El ejemplo 27 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol), (2-fluoro-fenil)-metanol (81,5 μl; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol). Disolvente: DMF (3 ml).

El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa. Obtenidos: 40 mg



Ejemplo 27

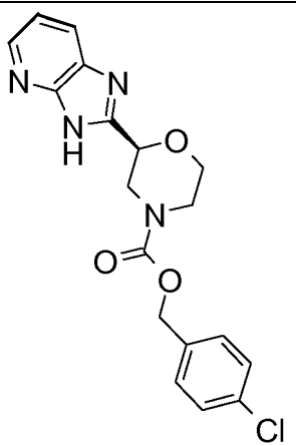
HPLC-MS Método: Z003_S05; T _r [min]: 0,99	MS: 357 (M+H) ⁺
Método de SFC quiral: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	T _r [min]: 2,66
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 3,01-3,21 (m, 1H); 3,72 (t a, <i>J</i> = 10,39 Hz, 1H); 3,86 (d a, <i>J</i> = 13,31 Hz, 1H); 4,01 (d a, <i>J</i> = 10,52 Hz, 1H); 4,27 (d a, <i>J</i> = 12,29 Hz, 1H); 4,82 (dd, <i>J</i> = 10,14, 2,91 Hz, 1H); 5,16-5,24 (m, 2H); 7,19-7,27 (m, 1H); 7,39-7,53 (m, 2H); 7,93 (d a, <i>J</i> = 7,35 Hz, 1H); 8,33 (d, <i>J</i> = 4,70 Hz, 1H); 13,01 (s a, 1H)	

Ejemplo 28

5 El ejemplo 28 se preparó de forma análoga al ejemplo 1. Materiales de partida: El ejemplo 3b (70 mg; 0,25 mmol), (4-cloro-fenil)-metanol (108 mg; 0,76 mmol); 1-1'-CDI (123 mg; 0,76 mmol); DIPEA (0,13 ml; 0,76 mmol). Disolvente: DMF (3 ml).

El producto en bruto obtenido después del tratamiento se purificó por HPLC semipreparativa.

10 Obtenidos: 44 mg

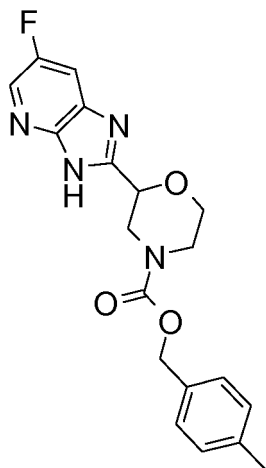


Ejemplo 28

HPLC-MS Método: Z003_S05; T _r [min]: 1,05	MS: 373 (M+H) ⁺
Método de SFC quiral: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	T _r [min]: 3,52
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆); δ ppm: 3,05-3,22 (m, 1H); 3,72 (td, <i>J</i> = 11,34, 2,66 Hz, 1H); 3,87 (d a, <i>J</i> = 13,31 Hz, 1H); 4,01 (d a, <i>J</i> = 11,28 Hz, 1H); 4,28 (d a, <i>J</i> = 13,05 Hz, 1H); 4,83 (dd, <i>J</i> = 10,01, 2,91 Hz, 1H); 5,13 (d, <i>J</i> = 2,79 Hz, 2H); 7,22 (dd, <i>J</i> = 7,98, 4,69 Hz, 1H); 7,44 (s, 4H); 7,93 (d a, <i>J</i> = 7,73 Hz, 1H); 8,33 (dd, <i>J</i> = 4,69, 1,27 Hz, 1H); 13,01 (s a, 1H)	

Ejemplo 30

5 Una mezcla del ejemplo 3d (200 mg, 0,68 mmol), el ejemplo 4b (180 mg, 0,68 mmol) y TEA (300 μ l, 2,2 mmol) en ACN (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de la adición de amoniaco acuoso (conc.) y evaporación, el residuo se purificó por HPLC preparativa (C-18 X-Bridge; 50 °C; H₂O + amoniaco al 0,15%: acetonitrilo = 80:20 \rightarrow 60:40) para obtener 225 mg del producto deseado.



Ejemplo 30

HPLC-MS; Método: Z018_S04; T_r [min]: 0,97MS: 371 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆); δ ppm: 2,27-2,33 (m, 4H); 3,02-3,22 (m, 1H); 3,66-3,76 (m, 1H); 3,86 (d a, *J* = 13,89 Hz, 1H); 4,01 (d a, *J* = 10,86 Hz, 1H); 4,27 (d a, *J* = 13,39 Hz, 1H); 4,81 (dd, *J* = 10,11, 3,03 Hz, 1H); 5,05-5,12 (m, 2H); 7,15-7,30 (m, 5 H); 7,86 (d a, *J* = 8,34 Hz, 1H); 8,33 (t, *J* = 2,15 Hz, 1H); 13,18 (s a, 1H)

10 Una muestra del producto del ejemplo 30 (225 mg) se separó por cromatografía quiral (SFC) para tener acceso al ejemplo 31.

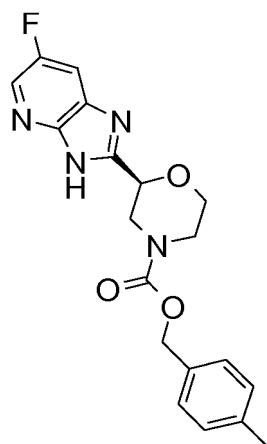
Condiciones preparativas:

Columna	CHIRAL ART?Amylose-SA_20 x 250 mm_5 μ m
Disolventes:	
scCO ₂	75 %
MeOH 20 mM NH ₃	25 %
Regulador de contrapresión	150 bar
Temperatura	40 °C
Caudal	60 ml/min
Concentración de muestra	14 mg/ml
Disolvente de muestra	MeOH:DCM 2:1
Volumen de inyección	300 μ l
Longitud de onda del detector	220 nm
Dispositivo	Seplatec 1 Prep SFC 100

Ejemplo 31

15

Obtenidos: 103 mg



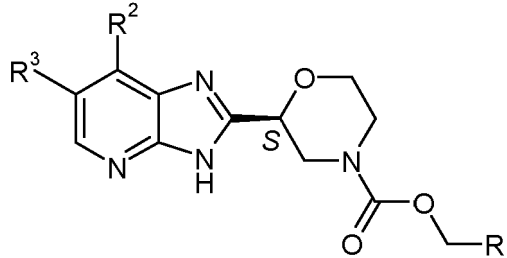
Ejemplo 31

Método de SFC quiral: I_SA_25_MeOH_NH₃_001T_r [min]: 3,53

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆); δ ppm: 2,28-2,33 (m, 4H); 3,01-3,20 (m, 1H); 3,66-3,76 (m, 1H); 3,81-3,96 (m, 1H); 4,01 (d a, *J* = 11,12 Hz, 1H); 4,27 (d a, *J* = 13,14 Hz, 1H); 4,80 (dd, *J* = 10,11, 3,03 Hz, 1H); 5,04-5,13 (m, 2H); 7,18 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H); 7,29 (d, *J* = 7,83 Hz, 2H); 7,86 (d a, *J* = 7,33 Hz, 1H); 8,33 (t, *J* = 2,15 Hz, 1H)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula A



A

5

en la que

10 R^1 representa fenilo que está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, etilo, ciclopropilo, F_2HC- , FH_2C- , F_3C- ;
 R^2 representa hidrógeno, metilo;
 R^3 representa hidrógeno, flúor.

15

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^2 representa hidrógeno;
 R^3 representa hidrógeno.

20

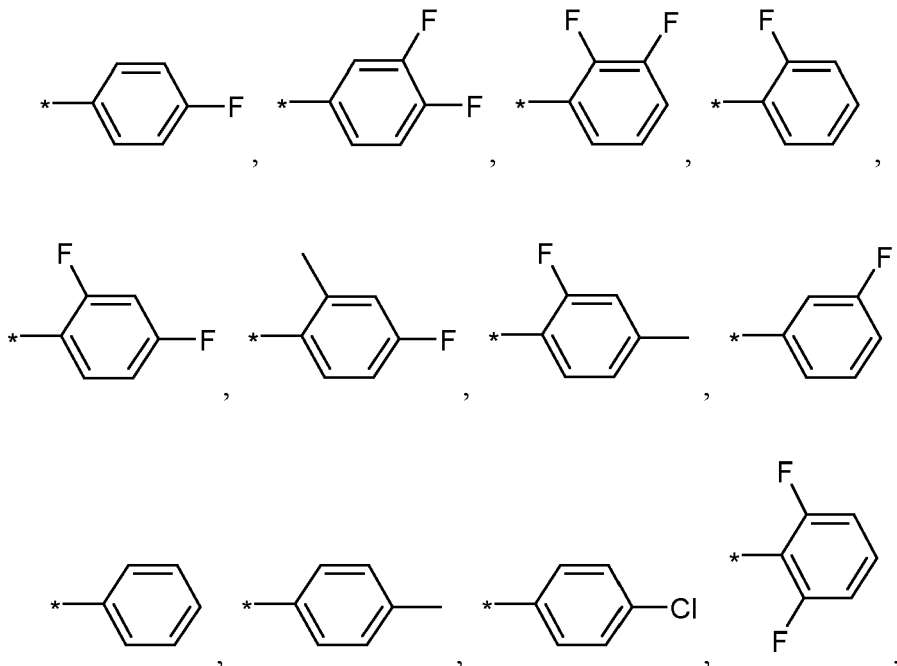
3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde

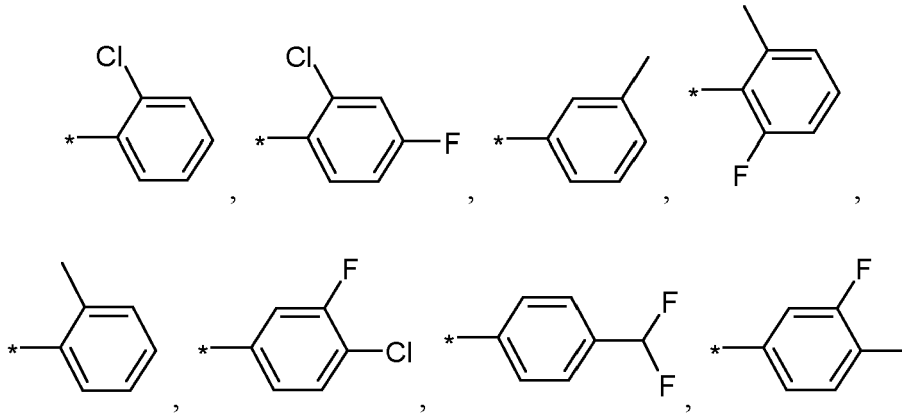
R^1 representa fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, F_2HC- .

25

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

R^1 representa



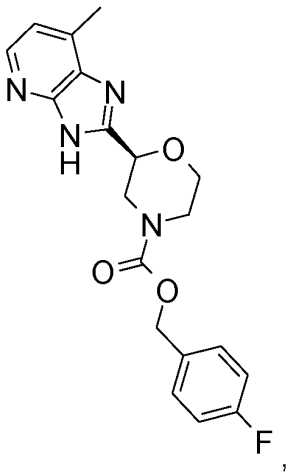
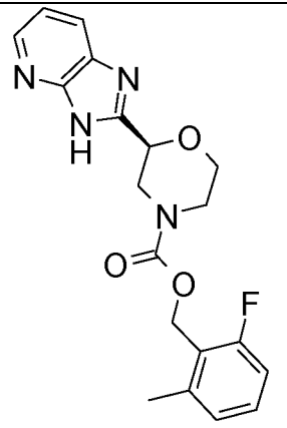
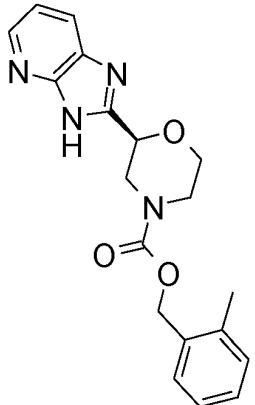
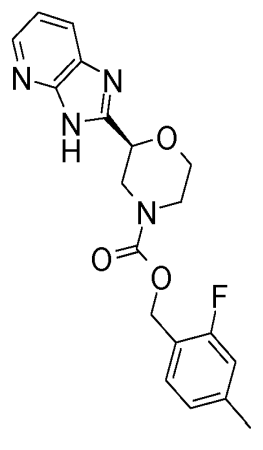
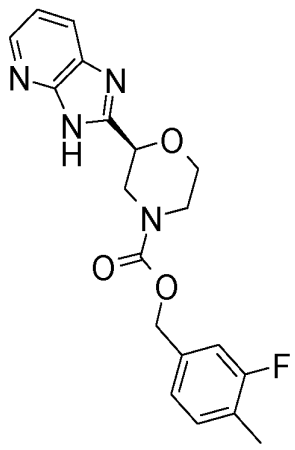
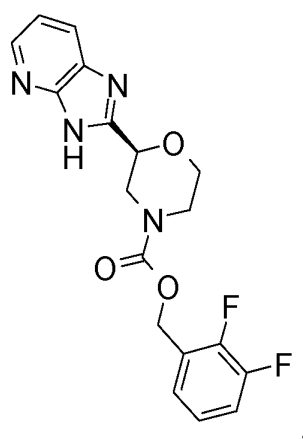


5. El enantiómero (S) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en concreto un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

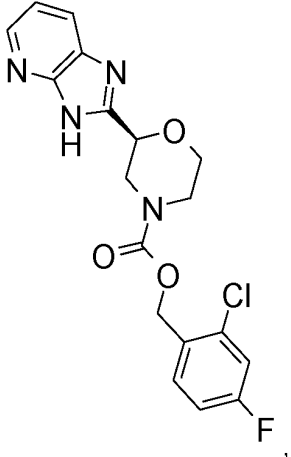
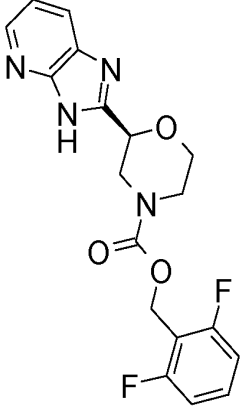
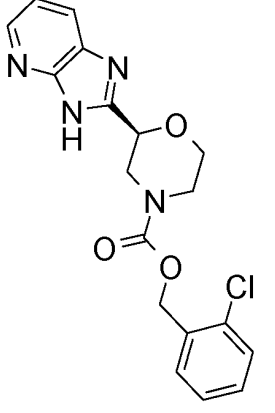
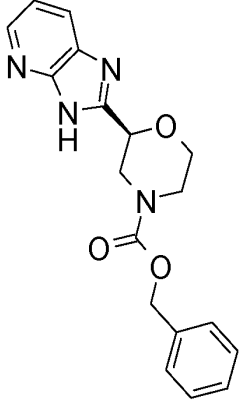
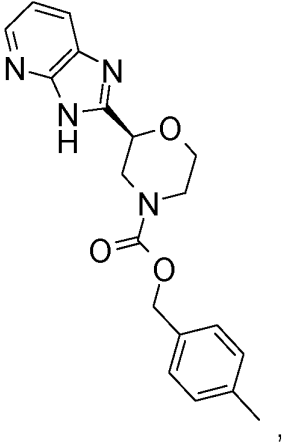
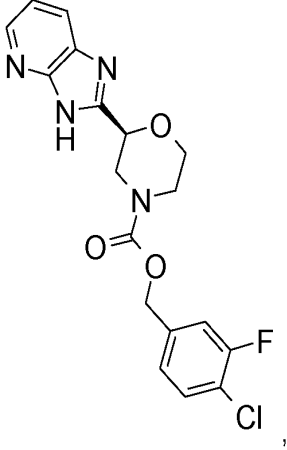
Ej..	
1	
4	

Ej..	
2	
9	

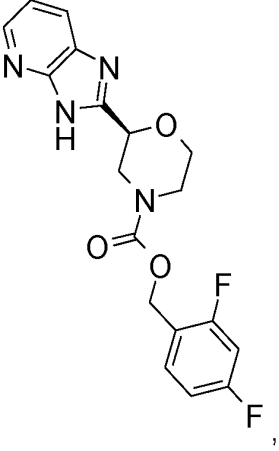
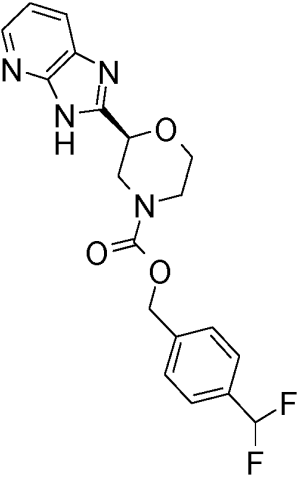
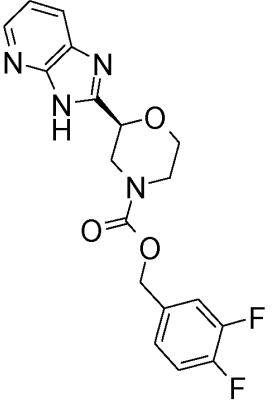
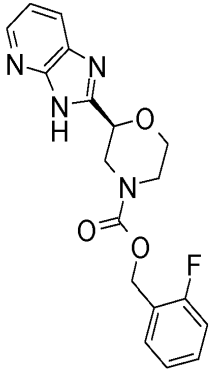
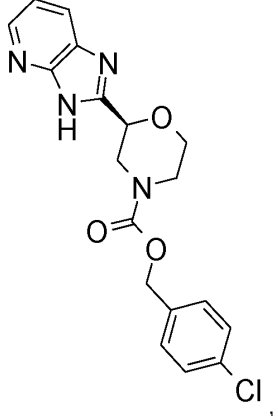
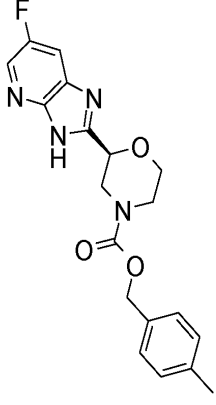
(continuación)

Ej..		Ej..	
6		10	
8		11	
12		15	

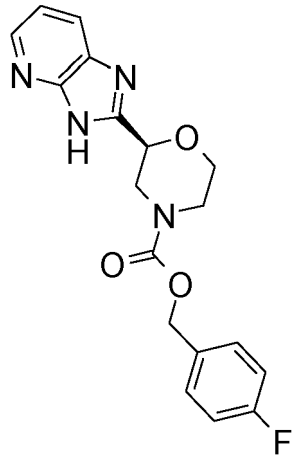
(continuación)

Ej..		Ej..	
13		16	
14		17	
18		25	

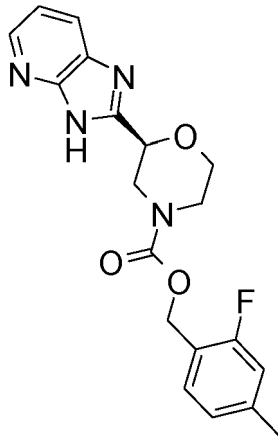
(continuación)

Ej..		Ej..	
19		26	
24		27	
28		31	

6. El enantiómero (S) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que tiene la estructura:

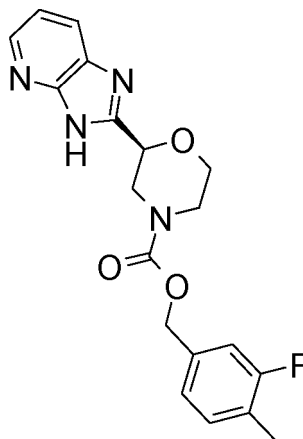


7. El enantiómero (*S*) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que tiene la estructura:



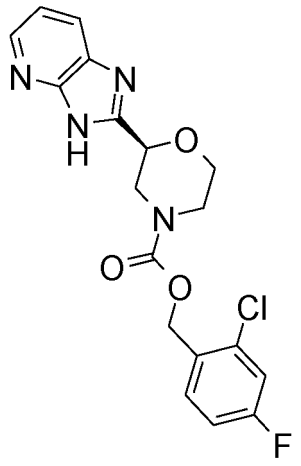
5

8. El enantiómero (*S*) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que tiene la estructura:

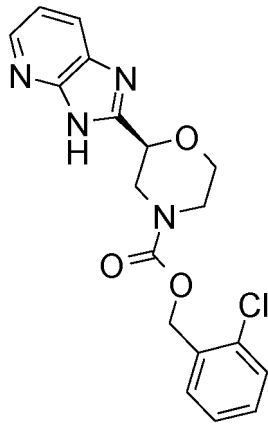


10

9. El enantiómero (*S*) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que tiene la estructura:

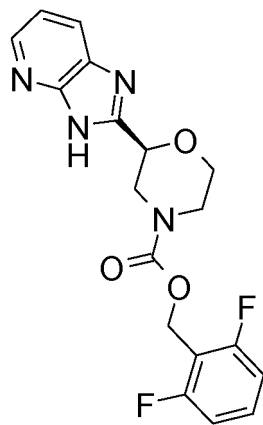


10. El enantiómero (S) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que tiene la estructura:



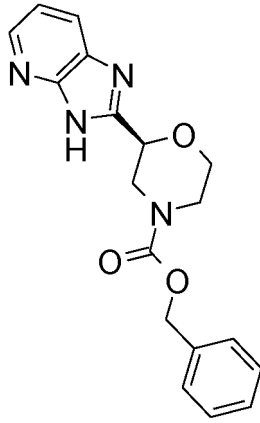
5

11. El enantiómero (S) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que tiene la estructura:

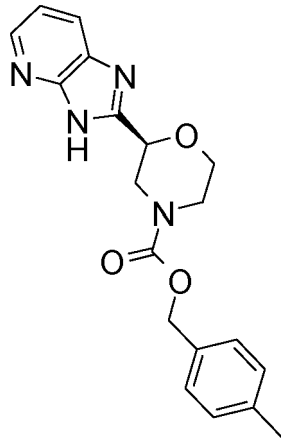


10

12. El enantiómero (S) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que tiene la estructura:

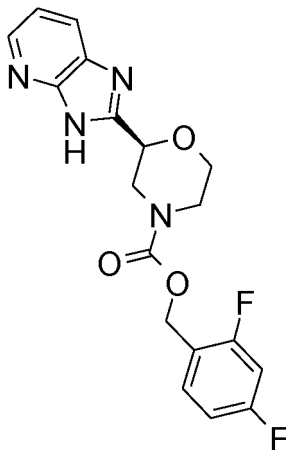


13. El enantiómero (*S*) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que tiene la estructura:



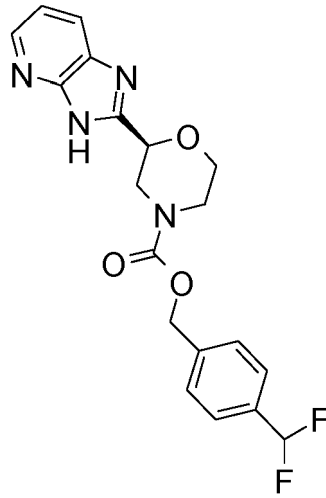
5

14. El enantiómero (*S*) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que tiene la estructura:

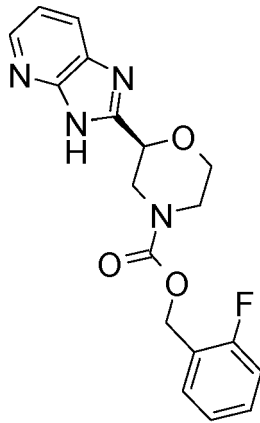


10

15. El enantiómero (*S*) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que tiene la estructura:

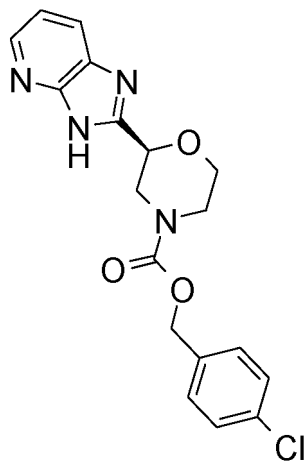


16. El enantiómero (S) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que tiene la estructura:



5

17. El enantiómero (S) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que tiene la estructura:



10

18. Una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable, de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

15

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso como medicamento.

- 5 20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastorno bipolar I en forma depresiva, hipomaniaca, maniaca y mixta; trastorno bipolar II; trastornos depresivos; trastorno depresivo mayor con o sin angustia ansiosa concomitante, características mixtas, características melancólicas, características atípicas, características psicóticas congruentes con el estado de ánimo, características psicóticas incongruentes con el estado de ánimo, catatonia.
- 10 21. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 20 en donde el trastorno depresivo se selecciona entre el grupo que consiste en episodio depresivo único o trastorno depresivo mayor recurrente, trastorno depresivo menor, trastorno depresivo con inicio postparto, trastornos depresivos con síntomas psicóticos.
- 15 22. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21 caracterizado por que el compuesto se administra junto con tratamiento con otro fármaco antidepresivo.
23. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22 caracterizado por que el compuesto se administra junto con terapia conductual.
24. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 mezclado con un adyuvante, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.