

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 879**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61P 31/06** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.04.2013 PCT/EP2013/058697**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13160431**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2013 E 13720875 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2841426**

54 Título: **Derivados de quinolina antibacterianos**

30 Prioridad:

**27.04.2012 EP 12165882**

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

**04.04.2017**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**GUILLEMONT, JERÔME, EMILE, GEORGES;  
MOTTE, MAGALI, MADELEINE, SIMONE;  
LANÇOIS, DAVID, FRANCIS, ALAIN;  
THOMAS, SÉBASTIEN, ROBERT, GASTON y  
BALEMANS, WENDY, MIA, ALBERT**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 607 879 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 quinolina antibacterianos

5 La presente invención se refiere a novedosos derivados de quinolina sustituidos útiles para el tratamiento de enfermedades bacterianas, incluyendo, aunque sin limitación, enfermedades causadas por micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* y *M. marinum*, o estafilococos o estreptococos patógenos.

10 Antecedentes de la invención

15 *Mycobacterium tuberculosis* es el agente causante de la tuberculosis (TB), una infección grave y potencialmente mortal con distribución mundial. Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que más de 8 millones de personas contraen TB cada año y 2 millones de personas mueren de tuberculosis anualmente. En la última década, los casos de TB han crecido un 20% en todo el mundo con la mayor carga en las comunidades más empobrecidas. Si estas tendencias continúan, la incidencia de TB aumentará en un 41% en los siguientes veinte años. Cincuenta años desde la introducción de una quimioterapia eficaz, la TB sigue siendo, después del SIDA, la causa infecciosa principal de mortalidad en adultos en el mundo. Complicando la TB epidémica está la creciente marea de cepas resistentes a múltiples fármacos y la mortífera simbiosis con el VIH. Las personas que son VIH-positivas y están infectadas con TB tienen 30 veces más probabilidad de desarrollar TB activa que personas que son VIH-negativas y la TB es responsable de la muerte de una de cada tres personas con VIH/SIDA en todo el mundo.

20 Los enfoques existentes para el tratamiento de la tuberculosis todos implican la combinación de múltiples agentes. Por ejemplo, el régimen recomendado por el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos es una combinación de isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante dos meses, seguido de isoniazida y rifampicina en solitario durante cuatro meses adicionales. Estos fármacos se continúan durante siete meses adicionales en pacientes infectados con VIH. Para pacientes infectados con cepas resistentes a múltiples fármacos de *M. tuberculosis*, se añaden agentes tales como etambutol, estreptomina, kanamicina, amikacina, capreomicina, etionamida, cicloserina, ciprofloxacina y ofloxacina a las terapias de combinación. No existe ningún agente individual que sea eficaz en el tratamiento clínico de la tuberculosis, ni ninguna combinación de agentes que ofrezca la posibilidad de terapia de menos de seis meses de duración.

25 Existe una gran necesidad médica de nuevos fármacos que mejoren el tratamiento actual posibilitando regímenes que faciliten el cumplimiento del paciente y el profesional de asistencia. Regímenes más cortos y aquellos que requieren menos supervisión son el mejor modo de conseguir esto. La mayoría del beneficio del tratamiento llega en los 2 primeros meses, durante la fase intensiva o bactericida, cuando se dan cuatro fármacos juntos; la carga bacteriana se reduce enormemente y los pacientes quedan no infecciosos. La fase de continuación o esterilización de 4 a 6 meses es necesaria para eliminar los bacilos persistentes y para minimizar el riesgo de recidiva. Un potente fármaco esterilizante que acorte el tratamiento a 2 meses o menos sería extremadamente beneficioso. Son necesarios fármacos que faciliten el cumplimiento requiriendo supervisión menos intensiva. Obviamente, un compuesto que reduzca la duración total de tratamiento y la frecuencia de administración de fármacos proporcionaría el mayor beneficio.

30 Complicando la TB epidémica está la incidencia creciente de cepas resistentes a múltiples fármacos o MDR-TB. Hasta el cuatro por ciento de todos los casos en todo el mundo se consideran MDR-TB - aquellos resistentes a los fármacos más eficaces de la norma de cuatro fármacos, isoniazida y rifampina. MDR-TB es letal cuando no se trata y no puede tratarse adecuadamente a través de la terapia convencional, de modo que el tratamiento requiere hasta 2 años de fármacos de "segunda línea". Estos fármacos a menudo son tóxicos, caros y marginalmente eficaces. En ausencia de una terapia eficaz, los pacientes con MDR-TB infecciosa siguen propagando la enfermedad, produciendo nuevas infecciones con cepas MDR-TB. Existe una elevada necesidad médica de un nuevo fármaco con un nuevo mecanismo de acción, que muestre probablemente actividad contra cepas resistentes a fármacos, en particular MDR.

35 La expresión "resistente a fármacos", como se usa anteriormente en este documento o a partir de ahora en este documento es una expresión bien comprendida por los expertos en microbiología. Una micobacteria resistente a fármacos es una micobacteria que ya no es susceptible a al menos un fármaco previamente eficaz; que ha desarrollado la capacidad de resistir el ataque antibiótico por al menos un fármaco previamente eficaz. Una cepa resistente a fármacos puede transmitir esa capacidad de resistencia a su descendencia. Dicha resistencia puede deberse a mutaciones genéticas aleatorias en la célula bacteriana que alteran su sensibilidad a un fármaco individual o a diferentes fármacos. La tuberculosis MDR es una forma específica de tuberculosis resistente a fármacos debido a una bacteria resistente a al menos isoniazida y rifampicina (con o sin resistencia a otros fármacos), que son actualmente los dos fármacos anti-TB más potentes. Por tanto, cada vez que se use anteriormente en este documento o a partir de ahora en este documento "resistente a fármacos" incluye resistente a múltiples fármacos.

65 Otro factor en el control de la TB epidémica es el problema de TB latente. A pesar de décadas de programas de

control de la tuberculosis (TB), aproximadamente 2 billones de personas se infectan por *M. tuberculosis*, aunque de forma asintomática. Aproximadamente el 10% de estos individuos está en riesgo de desarrollar TB activa durante su vida. La epidemia global de TB está cebada por infección con TB de pacientes con VIH y el aumento de cepas de TB resistentes a múltiples fármacos (MDR-TB). La reactivación de TB latente es un factor de alto riesgo para el desarrollo de la enfermedad y es responsable del 32% de las muertes en individuos infectados con VIH. Para controlar la TB epidémica, la necesidad es descubrir nuevos fármacos que puedan eliminar los bacilos inactivos o latentes. La TB inactiva puede conseguir reactivarse para causar la enfermedad por varios factores como supresión de la inmunidad del hospedador por el uso de agentes inmunosupresores como anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  o interferón- $\gamma$ . En el caso de pacientes positivos a VIH, el único tratamiento profiláctico disponible para TB latente es regímenes de dos-tres meses de rifampicina, pirazinamida. La eficacia del régimen de tratamiento aún no está clara y, además, la duración de los tratamientos es una restricción importante en los entornos de recursos limitados. Por tanto, existe una drástica necesidad de identificar nuevos fármacos, que puedan actuar como agentes quimioprofilácticos para individuos que albergan bacilos latentes de TB.

Los bacilos tuberculosos entran en individuos sanos por inhalación; se fagocitan por los macrófagos alveolares de los pulmones. Esto conduce a una potente respuesta inmunitaria y la formación de granulomas, que consisten en macrófagos infectados con *M. tuberculosis* rodeados por células T. Después de un periodo de 6-8 semanas, la respuesta inmunitaria del hospedador causa la muerte de las células infectadas por necrosis y la acumulación de material caseoso con ciertos bacilos extracelulares, rodeados por macrófagos, células epitelioides y capas de tejido linfóide en la periferia. En caso de individuos sanos, la mayoría de las micobacterias se eliminan en estos entornos, pero una pequeña proporción de bacilos aún sobrevive y se cree que existen en un estado no replicante, hipometabólico y son tolerantes a la eliminación por fármacos anti-TB como isoniazida. Estos bacilos pueden permanecer en los entornos fisiológicos alterados incluso durante toda la vida del individuo sin mostrar ningún síntoma clínico de enfermedad. Sin embargo, en el 10% de los casos, estos bacilos latentes pueden reactivarse para causar enfermedad. Una de las hipótesis acerca del desarrollo de estas bacterias persistentes es el entorno patofisiológico en lesiones humanas, concretamente tensión reducida de oxígeno, limitación de nutrientes y pH ácido. Se ha postulado que estos factores vuelven a estas bacterias fenotípicamente tolerantes a los fármacos antimicobacterianos principales.

Además del tratamiento de la TB epidémica, existe un problema emergente de resistencia a agentes antibióticos de primera línea. Algunos ejemplos importantes incluyen *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, enterococos resistentes a vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, salmonelas multi-resistentes.

Las consecuencias de la resistencia a agentes antibióticos son graves. Las infecciones causadas por microbios resistentes no logran responder al tratamiento, provocando enfermedad prolongada y mayor riesgo de muerte. Los fracasos de tratamiento también conducen a periodos más largos de infectividad, que aumentan las cantidades de personas infectadas moviéndose en la comunidad y exponiendo de ese modo a la población general al riesgo de contraer una infección de cepa resistente. Los hospitales son un componente crítico del problema de resistencia antimicrobiana en todo el mundo. La combinación de pacientes altamente susceptible, el uso intensivo y prolongado de antimicrobianos, y la infección cruzada ha provocado infecciones con patógenos bacterianos altamente resistentes.

La automedicación con antimicrobianos es otro factor principal que contribuye a la resistencia. Los antimicrobianos automedicados pueden ser innecesarios, a menudo se dosifican inadecuadamente o pueden no contener las cantidades adecuadas de fármaco activo.

El cumplimiento del paciente con el tratamiento recomendado es otro problema principal. Los pacientes olvidan tomar la medicación, interrumpen su tratamiento cuando comienzan a sentirse mejor o pueden ser incapaces de realizar un curso completo, creando de ese modo un entorno ideal para que los microbios se adapten en lugar de eliminarse.

A causa de la resistencia emergente a múltiples antibióticos, los médicos se enfrentan a infecciones para las que no hay terapia eficaz. La morbilidad, mortalidad y costes financieros de dichas infecciones imponen una carga creciente a los sistemas de asistencia sanitaria en todo el mundo.

Por lo tanto, existe una gran necesidad de nuevos compuestos para tratar las infecciones bacterianas, especialmente las infecciones micobacterianas, incluyendo las infecciones micobacterianas resistentes a fármacos y latentes, y también otras infecciones bacterianas especialmente las causadas por cepas bacterianas resistentes.

Los documentos WO2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430, WO2005/075428 y WO2007/014885 describen ciertos derivados de quinolina sustituidos que tienen actividad contra *Mycobacteria*, en particular contra *Mycobacterium tuberculosis*. El documento WO2005/117875 describe derivados de quinolina sustituidos que tienen actividad contra cepas micobacterianas resistentes. El documento WO2006/067048 describe derivados de quinolina sustituidos que tienen actividad contra tuberculosis latente. Un compuesto particular de estos derivados de quinolina sustituidos se describe en Science (2005), 307, 223-227 y su modo de acción se describe en el documento WO2006/035051.

Los documentos WO2006/131519, WO2007/000434, WO2007/000435, WO2007/000436, WO2007/014934, WO2007/014940 y WO2007/014941 describen ciertos derivados de quinolina sustituidos que tienen actividad contra bacterias tales como *Staphylococcus* y *Streptococcus*.

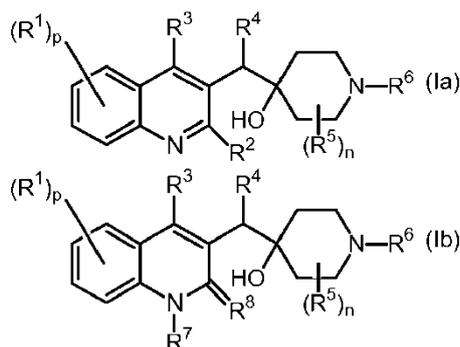
Los documentos WO2008/068266, WO2008/068267, WO2008/068268, WO2008/068269, WO2008/068270 y WO2008/068272 describen ciertos derivados de quinolina sustituidos que tienen actividad contra *Mycobacteria*, en particular contra *Mycobacterium tuberculosis*, y también contra bacterias tales como *Staphylococcus* y *Streptococcus*.

Otras quinolinas sustituidas se describen en el documento US-5.965.572 (Estados Unidos de América) para tratar infecciones resistentes a antibióticos y en el documento WO00/34265 para inhibir el crecimiento de microorganismos bacterianos.

El propósito de la presente invención es proporcionar novedosos compuestos, en particular derivados de quinolina sustituidos, que tienen la propiedad de inhibir el crecimiento bacteriano, especialmente de micobacterias, pero también de otras bacterias tales como estreptococos y estafilococos y los compuestos son, por lo tanto, útiles para el tratamiento de enfermedades bacterianas, particularmente aquellas enfermedades causadas por bacterias patógenas tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* o *Mycobacterium tuberculosis* (incluyendo la enfermedad latente e incluyendo las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* y *M. marinum*.

#### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a novedosos derivados de quinolina sustituidos de acuerdo con la fórmula (Ia) o (Ib):



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, donde

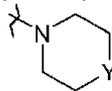
p es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4;

n es un número entero igual a 1 o 2; con la condición de que si n es 2 entonces ambos sustituyentes R<sup>5</sup> están unidos al mismo átomo de carbono del resto piperidina;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, ciano, cianoalquiloC<sub>1-6</sub>, formilo, carboxilo, halo, alquiloC<sub>1-6</sub>, alquenoC<sub>2-6</sub>, alquinoC<sub>2-6</sub>, polihaloalquiloC<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloxiC<sub>1-6</sub>, alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>, alquiltioC<sub>1-6</sub>, alquiltioC<sub>1-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>, -C=N-OR<sup>11</sup>, amino, mono- o di(alquiloC<sub>1-6</sub>)amino, aminoalquiloC<sub>1-6</sub>, mono- o di(alquiloC<sub>1-6</sub>)aminoalquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>carbonilaminoalquiloC<sub>1-6</sub>, R<sup>9b</sup>R<sup>10b</sup>N-C(=O)-, arilalquiloC<sub>1-6</sub>, arilcarbonilo, R<sup>9a</sup>R<sup>10a</sup>N-alquiloC<sub>1-6</sub>, di(aril)alquiloC<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquiloC<sub>3-6</sub>, R<sup>9a</sup>R<sup>10a</sup>N-, R<sup>9a</sup>R<sup>10a</sup>N-C(=O)-, alquiloC<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>- o Het;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquiloxiC<sub>1-6</sub>, arilo, ariloxi, hidroxilo, mercapto, alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>, alquiltioC<sub>1-6</sub>, mono- o

di(alquiloC<sub>1-6</sub>)amino, amino, pirrolidino o un radical de fórmula



donde Y es CH<sub>2</sub>, O, S, NH o N-alquiloC<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, alquiloC<sub>1-6</sub>, arilo o Het;

R<sup>4</sup> es arilo<sup>1</sup> o Het;

R<sup>5</sup> es arilo, arilalquiloC<sub>1-6</sub>, cicloalquiloC<sub>3-6</sub>, cicloalquiloC<sub>3-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>, Het, Het-alquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>, hidroxialquiloC<sub>1-6</sub>, aminoalquiloC<sub>1-6</sub>, mono- o di(alquiloC<sub>1-4</sub>)aminoalquiloC<sub>1-6</sub>, aril-NH-alquiloC<sub>1-6</sub>, Het-NH-alquiloC<sub>1-6</sub>, alquenoC<sub>2-6</sub> o halo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, arilalquiloC<sub>1-6</sub>, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>alquiloC<sub>1-6</sub> o -C(=NH)-NH<sub>2</sub>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquiloC<sub>1-6</sub>;

R<sup>8</sup> es oxo; o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> juntos forman el radical -CH=CH-N=;

R<sup>9a</sup> y R<sup>10a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un radical seleccionado del grupo que

consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 2,3-dihidroisoindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, hexahidro-1*H*-azepinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, estando cada radical

opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de alquiloC<sub>1-6</sub>, polihaloalquiloC<sub>1-6</sub>, halo, arilalquiloC<sub>1-6</sub>, hidroxilo, alquiloxiC<sub>1-6</sub>, amino, mono- o di(alquiloC<sub>1-6</sub>)amino, alquiltioC<sub>1-6</sub>, alquiltioC<sub>1-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>, arilo, piridilo o pirimidinilo;

R<sup>9b</sup> y R<sup>10b</sup> cada uno representa independientemente hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, arilo o Het;

R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquiloC<sub>1-6</sub>;

Arilo es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, hidroxialquiloC<sub>1-6</sub>, halo, ciano, cianoalquiloC<sub>1-6</sub>, nitro, amino, mono- o di(alquiloC<sub>1-6</sub>)amino, alquiloC<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido con fenilo, polihaloalquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloxiC<sub>1-6</sub>, alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>, polihaloalquiloxiC<sub>1-6</sub>, carboxilo, alquiloxiC<sub>1-6</sub>carbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo o mono- o di(alquiloC<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo;

arilo<sup>1</sup> es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, hidroxialquiloC<sub>1-6</sub>, halo, ciano, cianoalquiloC<sub>1-6</sub>, nitro, amino, mono- o di(alquiloC<sub>1-6</sub>)amino, alquiloC<sub>1-6</sub>, polihaloalquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloxiC<sub>1-6</sub>, alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>, alquiltioC<sub>1-6</sub>, polihaloalquiloxiC<sub>1-6</sub>, carboxilo, alquiloxiC<sub>1-6</sub>carbonilo, aminocarbonilo, Het, mono- o di(alquiloC<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo o alquilC<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-;

Het es un heterociclo monocíclico seleccionado de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; estando cada heterociclo monocíclico y bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo, hidroxilo, alquiloC<sub>1-6</sub> o alquiloxiC<sub>1-6</sub>;

Het<sup>1</sup> es un heterociclo saturado monocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo; estando cada heterociclo saturado monocíclico opcionalmente sustituido con alquiloC<sub>1-6</sub> o arilalquiloC<sub>1-6</sub>;

los *N*-óxidos de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismo o los solvatos de los mismos.

Cada vez que se use en este documento, se entiende que la expresión "compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)" o "compuestos de acuerdo con la invención" también incluye sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas de *N*-óxido o sus solvatos.

Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) están interrelacionadas porque, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ib), con R<sup>8</sup> igual a oxo y R<sup>7</sup> igual a hidrógeno, es el equivalente tautomérico de un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia) con R<sup>2</sup> igual a hidroxilo (tautomería ceto-enol).

En la definición de Het, se entiende que incluye todas las formas isoméricas posibles de los heterociclos, por ejemplo, pirrolilo comprende 1*H*-pirrolilo y 2*H*-pirrolilo.

El arilo, arilo<sup>1</sup>, Het o Het<sup>1</sup> enumerados en las definiciones de los sustituyentes de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) (véase, por ejemplo, R<sup>4</sup> o R<sup>6</sup>) como se menciona anteriormente en este documento o a partir de ahora en este documento pueden unirse al resto de la molécula de fórmula (Ia) o (Ib) a través de cualquier carbono del anillo o heteroátomo según lo apropiado, si no se especifica de otro modo. Por tanto, por ejemplo, cuando Het es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares.

Las líneas dibujadas desde los sustituyentes en los sistemas de anillo indican que el enlace puede unirse a cualquiera de los átomos adecuados en el anillo.

Se entiende que sales farmacéuticamente aceptables como se menciona anteriormente en este documento o a partir de ahora en este documento comprenden las formas de sal de adición de ácidos no tóxicos, terapéuticamente activas que los compuestos de acuerdo con la fórmula (Ia) o fórmula (Ib) son capaces de formar. Dichas sales de adición de ácidos pueden obtenerse tratando la forma de base de los compuestos de acuerdo con la fórmula (Ia) o fórmula (Ib) con ácidos apropiados, por ejemplo, ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido hidrácido, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido hidroxiaacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) que contienen protones ácidos pueden convertirse en sus formas de sal de adición de metal no tóxico o amina, terapéuticamente activas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas

apropiadas. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables como se menciona anteriormente en este documento o a partir de ahora en este documento también comprenden las formas de sal de adición de metal no tóxico o amina, terapéuticamente activas (formas de sal de adición de base) que los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son capaces de formar. Las formas de sal de adición de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias alifáticas y aromáticas tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

A la inversa, dichas formas de sal de adición de ácido o base pueden convertirse en las formas libres por tratamiento con una base o ácido apropiado.

La expresión sal farmacéuticamente aceptable también comprende las sales de amonio cuaternario (aminas cuaternarias) que los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son capaces de formar por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y un agente apropiado de cuaternizado, tal como, por ejemplo, un alquilC<sub>1-6</sub>haluro, arilalquilC<sub>1-6</sub>haluro, alquilC<sub>1-6</sub>carbonilhaluro, arilcarbonilhaluro, Het-alquilC<sub>1-6</sub>haluro o Het-carbonilhaluro opcionalmente sustituido, por ejemplo, metilioduro o bencilioduro. Preferiblemente, Het representa un heterociclo monocíclico seleccionado de furanilo o tienilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado de benzofuranilo o benzotienilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo de halo, alquilo y arilo. Preferiblemente, el agente de cuaternizado es un alquilC<sub>1-6</sub>haluro. También pueden usarse reactivos con buenos grupos salientes, tales como trifluorometanosulfonatos de alquiloC<sub>1-6</sub>, metanosulfonatos de alquiloC<sub>1-6</sub> y *p*-toluenosulfonatos de alquiloC<sub>1-6</sub>. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. Preferiblemente, el contraión es yodo. El contraión de elección puede introducirse usando resinas de intercambio iónico.

Preferiblemente, la expresión sal farmacéuticamente aceptable significa las sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente en este documento.

El término solvato comprende los hidratos y formas de adición de disolvente que los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son capaces de formar, así como las sales de las mismas. Ejemplos de dichas formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

En el marco de esta solicitud, se entiende de forma inherente que un compuesto de acuerdo con la invención comprende todas las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo. La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" como se usa anteriormente en este documento o a partir de ahora en este documento define todas las posibles formas estereoisoméricas que los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib), y sus *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o derivados fisiológicamente funcionales pueden poseer. Salvo que se mencione o indique de otro modo, la denominación química de compuestos se refiere a la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas. En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración *R* o *S*; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Los compuestos que abarcan dobles enlaces pueden tener una estequiometría *E* (entgegen) o *Z* (zusammen) en dicho doble enlace. Las expresiones *cis*, *trans*, *R*, *S*, *E* y *Z* son bien conocidas para los expertos en la materia. Se pretenden, obviamente, que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) estén abarcadas dentro del alcance de esta invención.

Son de especial interés aquellos compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) que son estereoquímicamente puros.

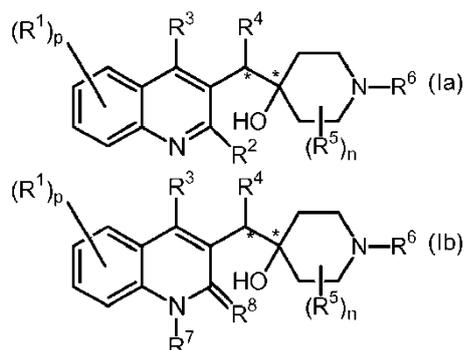
Siguiendo las convenciones de nomenclatura CAS, cuando están presentes los centros estereogénicos de configuración absoluta conocida en una molécula, se asigna un descriptor *R* o *S* (basado en la norma de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de numeración más baja, el centro de referencia.

Cuando la configuración absoluta de un centro estereogénico no es conocido, dichos centros se indican en este documento arbitrariamente como *R*\* o *S*\* si el compuesto relevante es estereoquímicamente puro o como *RS*\* si el compuesto es una mezcla estereoquímica. En muchos casos con los compuestos de acuerdo con la invención la configuración del átomo de carbono en el anillo de piperidina para el que el sustituyente *R*<sup>5</sup> se conoce a partir de bibliografía o a partir del modo de síntesis del resto de piperidina; en este caso el átomo de carbono relevante se indica como *R* o *S* de acuerdo con la configuración estereoquímica conocida del átomo. Es fácilmente posible usar técnicas analíticas convencionales para establecer si el sustituyente *R*<sup>5</sup> y el sustituyente 4-hidroxi en el anillo de piperidina están en el mismo plano (es decir, *cis*) o en planos opuestos (es decir, *trans*), permitiendo de ese modo establecer la configuración absoluta para el átomo de carbono en la posición 4 del anillo de piperidina, es decir, *R* o *S*; de lo contrario este átomo de carbono se identifica como *R*\* o *S*\*, que indica una configuración absoluta

desconocida. El átomo de carbono intermedio al anillo de piperidina y la quinolina se identifica de forma arbitraria como R\* o S\* si la configuración es desconocida.

5 Cuando se indica una forma estereoisomérica específica, esto significa que dicha forma está sustancialmente libre, es decir, asociada con menos del 50%, preferiblemente menos del 20%, más preferiblemente menos del 10%, incluso más preferiblemente menos del 5%, más preferiblemente menos del 2% y mucho más preferiblemente menos del 1% del otro u otros isómeros. Por tanto, cuando un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) se especifica, por ejemplo, como un enantiómero específico, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre de los otros enantiómeros.

10 Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) y algunos de los compuestos intermedios tienen de forma invariable al menos dos centros estereogénicos en su estructura que pueden conducir a al menos 4 estructuras estereoquímicamente diferentes. En las siguientes estructuras, los al menos dos centros estereogénicos se indican con \*.



20 Excepto para aquellos compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde n es 2 y los dos sustituyentes R<sup>5</sup> son idénticos, los presentes compuestos también tienen invariablemente un centro quiral adicional en el átomo de carbono del resto de piperidina que porta el sustituyente o sustituyentes R<sup>5</sup>. Esto implica al menos 8 estructuras estereoquímicamente diferentes.

25 Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) pueden sintetizarse en forma de mezclas, en particular mixturas racémicas, de enantiómeros que pueden separarse entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (Ia) y (Ib) pueden convertirse en las correspondientes formas salinas diastereoméricas por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas por compuestos alcalinos. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras pueden obtenerse de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción sucede de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

35 Se entiende que las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) comprenden aquellos compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde, por ejemplo, un grupo enol se convierte en un grupo ceto (tautomería ceto-enol). Se pretende que las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) o de intermedios de la presente invención estén abarcadas por el ámbito de esta invención.

40 Se entiende que las formas de N-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde uno o varios átomos de nitrógeno terciarios se oxidan en el llamado N-óxido.

45 Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) pueden convertirse en las correspondientes formas de N-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede realizarse generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (Ia) o (Ib) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxoico o ácido bencenocarboxoico sustituido con halo, por ejemplo, ácido 3-clorobencenocarboxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo, hidroperóxido de terc-butilo. Son disolventes adecuados, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano y mezclas de dichos disolventes.

En el marco de esta solicitud, se pretenden de forma inherente que un compuesto de acuerdo con la invención comprende todas las combinaciones isotópicas de sus elementos químicos. En el marco de esta solicitud, un elemento químico, en particular, cuando se menciona en relación a un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia) o (Ib), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, de origen natural o producidas de forma sintética, con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. En particular, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que hace referencia a  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$  y mezclas de los mismos; cuando se menciona carbono, se entiende que hace referencia a  $^{11}\text{C}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  y mezclas de los mismos; cuando se menciona nitrógeno, se entiende que hace referencia a  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$  y mezclas de los mismos; cuando se menciona oxígeno, se entiende que hace referencia a  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$  y mezclas de los mismos; y cuando se menciona flúor, se entiende que hace referencia a  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$  y mezclas de los mismos.

Un compuesto de acuerdo con la invención, por lo tanto, comprende de forma inherente un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos, y mezclas de los mismos, incluyendo un compuesto radiactivo, también llamado compuesto radiomarcado, donde uno o más átomos no radiactivos se han reemplazado por uno de sus isótopos radiactivos. Por la expresión "compuesto radiomarcado" se entiende cualquier compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia) o (Ib), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo o un solvato del mismo, que contiene al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, un compuesto puede marcarse con isótopos radiactivos de emisión de positrones o gamma. Para técnicas de unión de radioligandos (ensayos de receptor de membrana), el átomo  $^3\text{H}$  o el átomo  $^{125}\text{I}$  es el átomo de elección a reemplazar. Para imágenes, los isótopos radiactivos de emisión de positrones (PET) más habitualmente usados son  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , todos los cuales se producen con acelerador y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos respectivamente. Como las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, solamente es factible usarlos en instituciones que tienen un acelerador en el sitio para su producción, limitando por tanto su uso. Los más ampliamente usados de estos son  $^{18}\text{F}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{123}\text{I}$ . La manipulación de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula son conocidos para los expertos en la materia.

En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. Preferiblemente, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono y halógeno.

En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{16}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  y  $^{82}\text{Br}$ . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ .

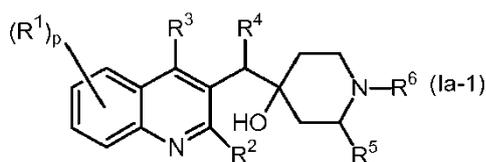
En el marco de esta solicitud, alquilo $\text{C}_{1-6}$  representa un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo, pentilo, hexilo y similares. Un subgrupo preferido de alquilo $\text{C}_{1-6}$  es alquilo $\text{C}_{1-4}$  que representa un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo y similares.

En el marco de esta solicitud, alqueno $\text{C}_{2-6}$  es un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono que contiene un doble enlace tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y similares; alquino $\text{C}_{2-6}$  es un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono que contiene un triple enlace tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares; cicloalquilo $\text{C}_{3-6}$  es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y ciclohexilo.

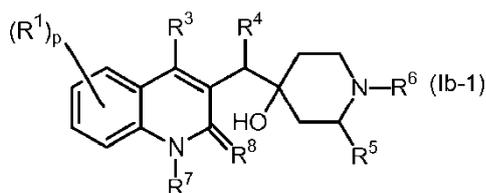
En el marco de esta solicitud, halo es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo y yodo. Preferiblemente, halo es bromo, flúor o cloro; en particular cloro o bromo.

En el marco de esta solicitud, polihaloalquilo $\text{C}_{1-6}$  se define como alquilo $\text{C}_{1-6}$  mono- o polihalosustituido, por ejemplo, metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo y similares. En caso de que más de un átomo halo esté unido a un grupo alquilo $\text{C}_{1-6}$  dentro de la definición de polihaloalquilo $\text{C}_{1-6}$ , pueden ser iguales o diferentes.

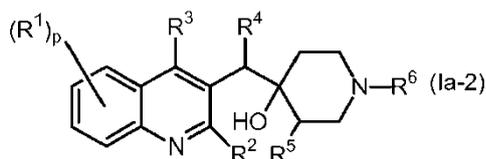
Una realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) que tiene la siguiente fórmula



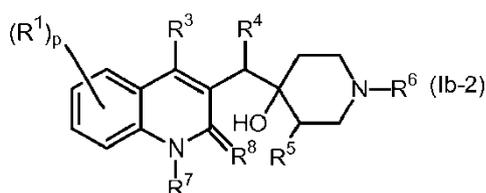
55



Una realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) que tiene la siguiente fórmula



5



Una realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), (Ia-1) o (Ib-1), o (Ia-2) o (Ib-2), donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, ciano, carboxilo, halo, alquiloC<sub>1-6</sub>, alquenoC<sub>2-6</sub>, polihaloalquiloC<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloxiC<sub>1-6</sub>, alquiltioC<sub>1-6</sub>, amino, mono- o di(alquiloC<sub>1-6</sub>)amino, aminoalquiloC<sub>1-6</sub>, mono- o di(alquiloC<sub>1-6</sub>)aminoalquiloC<sub>1-6</sub>, R<sup>9a</sup>R<sup>10b</sup>N-C(=O)-, arilo, R<sup>9a</sup>R<sup>10a</sup>N-, R<sup>9a</sup>R<sup>10a</sup>N-C(=O)-, alquilC<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-, o Het; en particular R<sup>1</sup> es hidrógeno, ciano, carboxilo, halo, alquiloC<sub>1-6</sub>, alquenoC<sub>2-6</sub>, polihaloalquiloC<sub>1-6</sub>, hidroxialquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloxiC<sub>1-6</sub>, alquiltioC<sub>1-6</sub>, aminoalquiloC<sub>1-6</sub>, R<sup>9b</sup>R<sup>10b</sup>N-C(=O)-, arilo, alquilC<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-, o Het; más en particular R<sup>1</sup> es hidrógeno, carboxilo, halo, alquiltioC<sub>1-6</sub>, aminoalquiloC<sub>1-6</sub> o Het.

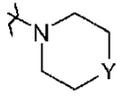
10

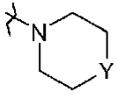
15

Una segunda realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), (Ia-1) o (Ib-1), o (Ia-2) o (Ib-2), o un subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde p es 1 o 2; en particular p es 1.

20

Una tercera realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), (Ia-1) o (Ia-2) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde R<sup>2</sup> es

hidrógeno, alquiloxiC<sub>1-6</sub>, alquiltioC<sub>1-6</sub>, mono- o di(alquiloC<sub>1-6</sub>)amino, amino o un radical de fórmula  donde Y es CH<sub>2</sub>, O, S, NH o N-alquiloC<sub>1-6</sub>; en particular R<sup>2</sup> es alquiloxiC<sub>1-6</sub>, alquiltioC<sub>1-6</sub>, mono- o di(alquiloC<sub>1-6</sub>)amino, o un

radical de fórmula  donde Y es CH<sub>2</sub> u O; más en particular R<sup>2</sup> es alquiloxiC<sub>1-6</sub> o alquiltioC<sub>1-6</sub>; incluso más en particular R<sup>2</sup> es alquiloxiC<sub>1-6</sub> especialmente metiloxi.

25

Una cuarta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), (Ia-1) o (Ib-1), o (Ia-2) o (Ib-2), o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo o alquiloC<sub>1-6</sub>; en particular R<sup>3</sup> es hidrógeno.

30

Una quinta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), (Ia-1) o (Ib-1), o (Ia-2) o (Ib-2), o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde R<sup>4</sup> es arilo<sup>1</sup>; en particular R<sup>4</sup> es fenilo o naftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo, ciano, alquiloC<sub>1-6</sub>, polihaloalquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloxiC<sub>1-6</sub>, alquiltioC<sub>1-6</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-; más en particular R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo, ciano, alquiloC<sub>1-6</sub>, polihaloalquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloxiC<sub>1-6</sub>, alquiltioC<sub>1-6</sub> o alquilC<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-; incluso más en particular R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente, seleccionándose dicho sustituyente de halo, ciano, alquilC<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>- o alquiltioC<sub>1-6</sub>.

35

40

Una sexta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), (Ia-1) o (Ib-1), o (Ia-2) o (Ib-2), o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde R<sup>4</sup> es Het; en particular R<sup>4</sup> es un heterociclo monocíclico seleccionado de N-fenoxipiperidinilo,

piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; estando cada heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo, hidroxilo, alquiloC<sub>1-6</sub> o alquiloxiC<sub>1-6</sub>; más en particular R<sup>4</sup> es un heterociclo monocíclico seleccionado de piperidinilo, pirazolilo, furanilo o piridinilo, especialmente pirazolilo o piridinilo; estando cada heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de halo, hidroxilo, alquiloC<sub>1-6</sub> o alquiloxiC<sub>1-6</sub>, en particular hidroxilo.

Una séptima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), (Ia-1) o (Ib-1), o (Ia-2) o (Ib-2), o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde R<sup>5</sup> es arilo, arilalquiloC<sub>1-6</sub>, cicloalquilC<sub>3-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>, Het-alquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>, hidroxialquiloC<sub>1-6</sub> o alquenoC<sub>2-6</sub>; en particular R<sup>5</sup> es arilo, arilalquiloC<sub>1-6</sub>, cicloalquilC<sub>3-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>, Het-alquiloC<sub>1-6</sub> o R<sup>5</sup> es alquiloC<sub>1-6</sub>, hidroxialquiloC<sub>1-6</sub> o alquenoC<sub>2-6</sub>; más en particular R<sup>5</sup> es arilo o arilalquiloC<sub>1-6</sub>; incluso más en particular R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido o fenilalquiloC<sub>1-6</sub> donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido; incluso más en particular R<sup>5</sup> es fenilo, fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes estando cada uno independientemente seleccionado de halo o alquiloC<sub>1-6</sub>, naftilo, naftilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes estando cada uno seleccionado independientemente de halo o alquiloC<sub>1-6</sub>, fenilalquiloC<sub>1-6</sub> o fenilalquiloC<sub>1-6</sub> donde dicho fenilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, estando cada uno seleccionado independientemente de halo o alquiloC<sub>1-6</sub>; aún más en particular R<sup>5</sup> es fenilo; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes estando cada uno seleccionado independientemente de halo o alquiloC<sub>1-6</sub>; fenilalquiloC<sub>1-6</sub>; o fenilalquiloC<sub>1-6</sub> donde dicho fenilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, estando cada uno seleccionado independientemente de halo o alquiloC<sub>1-6</sub>; en particular R<sup>5</sup> es fenilo; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes estando cada uno seleccionado independientemente de halo o alquiloC<sub>1-6</sub>; bencilo; o bencilo donde el resto fenilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes estando cada uno seleccionado independientemente de halo o alquiloC<sub>1-6</sub>.

Una octava realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), (Ia-1) o (Ib-1), o (Ia-2) o (Ib-2), o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, arilalquiloC<sub>1-6</sub>, Het<sup>1</sup>, o -C(=NH)-NH<sub>2</sub>; en particular R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub> o arilalquiloC<sub>1-6</sub>; más en particular R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub> o arilalquiloC<sub>1-6</sub> donde arilo es fenilo opcionalmente sustituido; incluso más en particular R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub> o fenilalquiloC<sub>1-6</sub>; incluso más en particular R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub> o bencilo; y especialmente R<sup>6</sup> es hidrógeno.

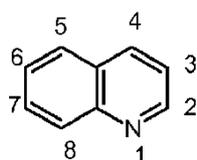
Una novena realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), (Ia-1) o (Ib-1), o (Ia-2) o (Ib-2) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde R<sup>7</sup> es hidrógeno o etilo y R<sup>8</sup> es oxo; en particular R<sup>7</sup> es hidrógeno y R<sup>8</sup> es oxo.

Una décima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), (Ia-1) o (Ib-1), o (Ia-2) o (Ib-2), o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia).

Una decimoprimera realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), (Ia-1) o (Ib-1), o (Ia-2) o (Ib-2), o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ib).

Una decimosegunda realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), (Ia-1) o (Ib-1), o (Ia-2) o (Ib-2), o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde R<sup>1</sup> está colocado en la posición 6 del anillo de quinolina.

En el marco de esta solicitud, el anillo de quinolina de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) se numera del siguiente modo:



Una decimotercera realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), (Ia-1) o (Ib-1), o (Ia-2) o (Ib-2), o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde n es 1.

Una decimocuarta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), (Ia-1) o (Ib-1), o (Ia-2) o (Ib-2), o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde n es 2; y en particular R<sup>5</sup> es alquiloC<sub>1-6</sub>.

Una decimoquinta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), (Ia-1) o (Ib-1), o (Ia-2) o (Ib-2), o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde n es 2; y en particular R<sup>5</sup> es alquiloC<sub>1-6</sub>.

(Ib-2), o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde n es 1 y R<sup>5</sup> está colocado en la posición 2 del anillo de piperidina.

5 Una decimosexta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), (Ia-1) o (Ib-1), o (Ia-2) o (Ib-2), o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde n es 1 y R<sup>5</sup> está colocado en la posición 3 del anillo de piperidina.

10 Una decimoséptima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), (Ia-1) o (Ib-1), o (Ia-2) o (Ib-2), o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde arilo es naftilo o fenilo, más preferiblemente fenilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes estando cada uno seleccionado independientemente de halo, por ejemplo, cloro; ciano; alquilo, por ejemplo, metilo; o alquiloxi, por ejemplo, metiloxi.

15 Una decimooctava realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), (Ia-1) o (Ib-1), o (Ia-2) o (Ib-2), o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde arilo<sup>1</sup> es naftilo o fenilo, más preferiblemente fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, por ejemplo, cloro; ciano; alquiloC<sub>1-6</sub>, por ejemplo, metilo; alquiloxi, por ejemplo, metiloxi; alquiltioC<sub>1-6</sub>, por ejemplo, metiltio; o alquilC<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>, por ejemplo, metil-S(=O)<sub>2</sub>.

20 Una decimonovena realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), (Ia-1) o (Ib-1), o (Ia-2) o (Ib-2), o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde Het es piridinilo o pirazolilo.

25 Una vigésima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde una o más, preferiblemente todas las siguientes definiciones son aplicables:

p es 1;

n es 1;

30 R<sup>1</sup> es halo, en particular bromo, cloro o flúor; alquiltioC<sub>1-6</sub>, en particular metiltio; alquilC<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>, en particular metil-S(=O)<sub>2</sub>; o Het, en particular piridinilo;

R<sup>2</sup> es alquiloxiC<sub>1-6</sub>, en particular metiloxi;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con halo, por ejemplo, cloro, en la posición 3 o 4;

35 R<sup>5</sup> es arilo en particular fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, por ejemplo, flúor, y alquiloC<sub>1-6</sub>, por ejemplo metilo; arilalquiloC<sub>1-6</sub> por ejemplo bencilo opcionalmente sustituido en el anillo fenilo con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, por ejemplo, flúor, y alquiloC<sub>1-6</sub>, por ejemplo metilo; cicloalquilC<sub>3-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>, por ejemplo, cicloalquilC<sub>3-6</sub>metilo, en particular ciclohexilmetilo; Het-alquiloC<sub>1-6</sub>, por ejemplo, Het-metilo, en particular piridinilmetilo; o alquiloC<sub>1-6</sub>, por ejemplo, metilo; y donde R<sup>5</sup> está colocado en la posición 2 del anillo de piperidina; y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

40

Una vigesimoprimera realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como una realización interesante, donde una o más, preferiblemente todas las siguientes definiciones son aplicables:

45

p es 1;

n es 1;

R<sup>1</sup> es halo, en particular bromo, cloro o flúor;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

50 R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con halo, por ejemplo, cloro, en la posición 3 o 4;

R<sup>5</sup> es cicloalquilC<sub>3-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>, por ejemplo, cicloalquilC<sub>3-6</sub>metilo, en particular ciclohexilmetilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno;

R<sup>7</sup> es hidrógeno; y

R<sup>8</sup> es oxo.

55

Como se ha indicado anteriormente, el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tienen dos o tres centros quirales y, por lo tanto, es capaz de formar, respectivamente, cuatro u ocho enantiómeros. Cuando el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) se prepara a partir de la reacción de un derivado de quinolina y un derivado de piperidona, como se describe a continuación, la configuración del sustituyente R<sup>5</sup> en el anillo de piperidina puede ser conocida, a partir de la bibliografía o a partir del método de síntesis, es decir, como teniendo la configuración R o S para un compuesto puro, o puede ser desconocida como teniendo la configuración R\* o S\* para un compuesto puro, limitando por tanto los estereoisómeros potenciales hasta un máximo de cuatro, facilitando de ese modo la separación y aislamiento de dicho isómeros.

60

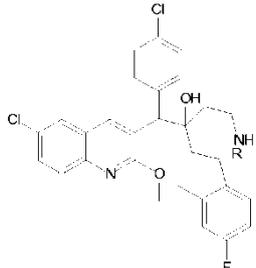
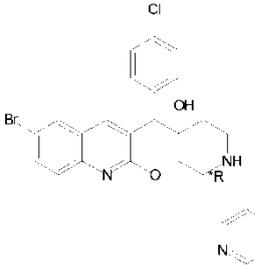
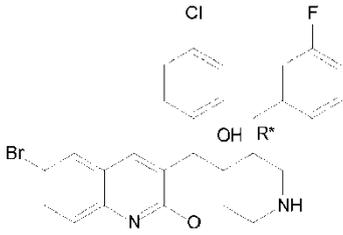
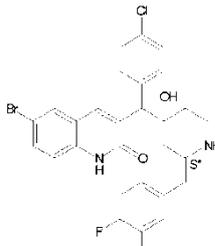
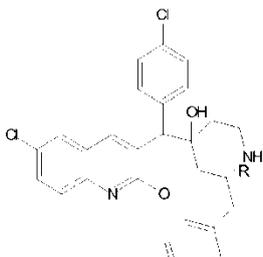
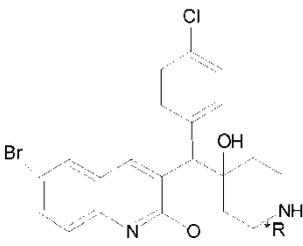
65 La configuración cis y trans de los isómeros puros se determina por RMN de protones. Dichos isómeros puros se denominan en este documento como 1, 2, 3 o 4 de acuerdo con el orden en que se separan y se aíslan en el

5 protocolo de síntesis, por ejemplo, por cromatografía. Dichas denominaciones se hacen con respecto del protocolo de síntesis realizado en la última fase si la separación y el aislamiento sucede durante dicha fase, o el protocolo realizado en una fase más prematura si la separación y el aislamiento sucede durante esa fase y la última fase usa un estereoisómero puro separado y aislado. Para identificar de forma inequívoca el estereoisómero relevante, el protocolo de síntesis, en particular las condiciones cromatográficas bajo las cuales se separa y aísla el estereoisómero relevante se dan en este documento para cada uno de dichos compuestos.

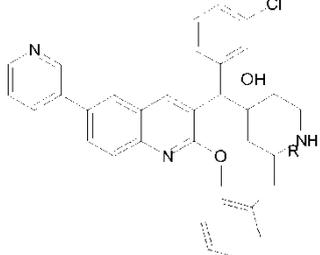
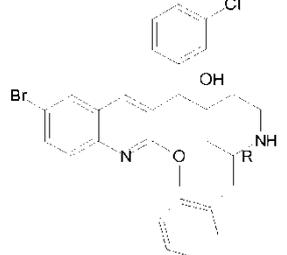
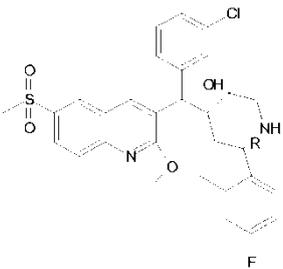
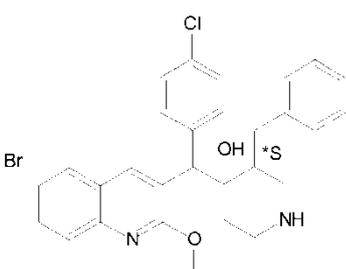
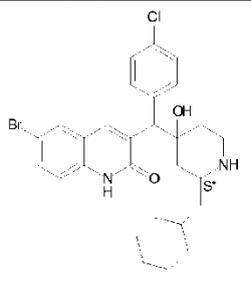
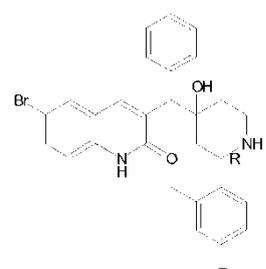
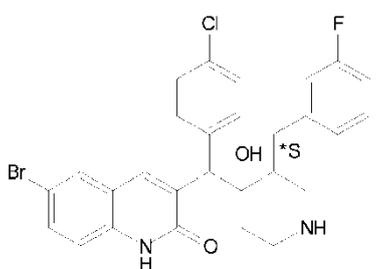
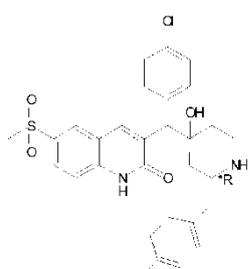
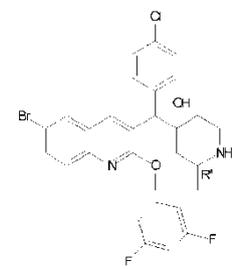
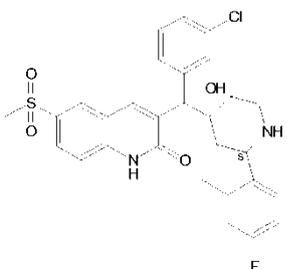
10 Los compuestos de fórmula (1a) o (1b) también pueden obtenerse como una mezcla de dos enantiómeros. Se prefiere preparar los compuestos de un modo estereoespecífico de modo que, por ejemplo, el átomo de carbono asimétrico que porta el sustituyente o sustituyentes R<sup>5</sup> en el anillo de piperidina tenga una configuración absoluta conocida (por ejemplo, 2R o 2S) o configuración absoluta pura desconocida (por ejemplo, 2R\*o 2S\*), limitando por tanto los estereoisómeros potenciales a un máximo de cuatro, facilitando de ese modo la separación y aislamiento de dichos isómeros. Cuando los isómeros puros no están separados físicamente, la mezcla de dos enantiómeros se indica como A o B. A o B depende de si se aísla primero en el protocolo de síntesis (es decir, A) o segundo (es decir, B).

15 En ciertos casos, se puede obtener una mezcla de dos isómeros de configuración absoluta indeterminada. Dichas mezclas pueden identificarse como M1, M2, M3 o M4 cuando el átomo de carbono que porta el sustituyente R<sup>5</sup> en el anillo de piperidina tiene una mezcla de isómeros RS. Dichas mezclas pueden identificarse como S1 o S2 cuando el átomo de carbono que porta dos sustituyentes R<sup>5</sup> idénticos en el anillo de piperidina tiene una mezcla de isómeros desconocidos. Estas mezclas se numeran de acuerdo con el orden en que se separan y aíslan en el protocolo de síntesis.

20 Compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención se seleccionan de los siguientes compuestos:

	
	
	
<p>(2R), trans-3</p>	<p>(2R*),cis-2</p>

<p>(2S*),cis-2</p>	<p>(2R),cis-1</p>
<p>(2R*),cis-2</p>	<p>(2R),cis-3</p>
<p>(2R),cis-1</p>	<p>(2R),cis-4</p>
<p>(2S),cis-2</p>	<p>(2R),trans-2</p>
<p>(2R),trans-3</p>	<p>(2S),cis-4</p>

	
(2R),cis-4	(2R),cis-4
	
(2R),trans-2	(3S*), (A)
	
(2S*), (A)	(2R),trans-2
	
(3S*), (A)	(2R*),cis-2
	
(2R*),cis-3	(2S),cis-4

Incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos; un *N*-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

5 Farmacología

Los compuestos de acuerdo a la invención han demostrado sorprendentemente ser adecuados para el tratamiento

de una infección bacteriana incluyendo una infección micobacteriana, particularmente aquellas enfermedades causadas por micobacterias patogénicas tales como *Mycobacterium tuberculosis* (incluyendo la forma latente y resistente a fármacos de la misma), *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* y *M. marinum*. La presente invención, por tanto, también se refiere a compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) como se define anteriormente en este documento y sus formas estereoquímicamente isoméricas, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o las formas de *N*-óxido de los mismos o los solvatos de los mismos, para su uso como un medicamento, en particular para su uso como un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana incluyendo una infección micobacteriana.

Además, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y sus formas estereoquímicamente isoméricas, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o las formas de *N*-óxido de los mismos o los solvatos de los mismos, así como cualquiera de las composiciones farmacéuticas de los mismos como se describe a partir de ahora en este documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana incluyendo una infección micobacteriana.

Por consiguiente, se describe un método para tratar a un paciente que padece, o está en riesgo de, una infección bacteriana, incluyendo una infección micobacteriana, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

Además de su actividad contra las micobacterias, los compuestos de acuerdo con la invención también son activos contra otras bacterias. En general, los patógenos bacterianos pueden clasificarse como patógenos gram-positivos o gram-negativos. Los compuestos antibióticos con actividad contra patógenos tanto gram-positivos como gram-negativos se considera generalmente que tienen un amplio espectro de actividad. Los compuestos de la presente invención se consideran activos contra patógenos bacterianos gram-positivos y/o gram-negativos, en particular contra patógenos bacterianos gram-positivos. En particular, los presentes compuestos son activos contra al menos una bacteria gram-positiva, preferiblemente contra varias bacterias gram-positivas, más preferiblemente contra una o más bacterias gram-positivas y/o una o más bacterias gram-negativas.

Los presentes compuestos tienen actividad bactericida o bacteriostática.

Ejemplos de bacterias aeróbicas y anaeróbicas gram-positivas y gram-negativas incluyen estafilococos, por ejemplo, *S. aureus*; enterococos, por ejemplo, *E. faecalis*; estreptococos, por ejemplo, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; bacilos, por ejemplo, *Bacillus subtilis*; *Listeria*, por ejemplo, *Listeria monocytogenes*; *Haemophilus*, por ejemplo, *H. influenza*; *Moraxella*, por ejemplo *M. catarrhalis*; *Pseudomonas*, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*; y *Escherichia*, por ejemplo *E. coli*. Los patógenos gram-positivos, por ejemplo, estafilococos, enterococos y estreptococos son particularmente importantes a causa del desarrollo de cepas resistentes que son tanto difíciles de tratar como difíciles de erradicar de, por ejemplo, un entorno hospitalario una vez establecidas. Ejemplos de dichas cepas son *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA), estafilococos resistentes a metilina negativos a coagulasa (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y *Enterococcus faecium* multirresistente.

Los compuestos de la presente invención también muestran actividad contra cepas bacterianas resistentes.

Los compuestos de la presente invención son especialmente activos contra *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente tal como, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA).

Por lo tanto, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y sus formas estereoquímicamente isoméricas, las sales farmacéuticamente aceptables del mismo o las formas de *N*-óxido del mismo o los solvatos del mismo, así como cualquiera de las composiciones farmacéuticas del mismo como se describe a partir de ahora en este documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana incluyendo una infección causada por estafilococos y/o estreptococos.

Por consiguiente, se describe un método para tratar a un paciente que padece, o está en riesgo de, una infección bacteriana, incluyendo una infección causada por estafilococos y/o estreptococos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

Sin el deseo de limitarse a teoría alguna, se muestra que la actividad de los presentes compuestos recae en la inhibición de la ATP sintasa F1F0, en particular la inhibición del complejo F0 de la ATP sintasa F1F0, más en particular la inhibición de la subunidad c del complejo F0 de la ATP sintasa F1F0, que conduce a la eliminación de las bacterias por reducción de los niveles celulares de ATP de las bacterias. Por lo tanto, en particular, los compuestos de la presente invención son activos sobre aquellas bacterias cuya viabilidad depende del apropiado funcionamiento de la ATP sintasa F1F0.

Las infecciones bacterianas que pueden tratarse por los presentes compuestos incluyen, por ejemplo, infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio, tales como otitis media aguda, infecciones de los senos craneales, infecciones oculares, infecciones de la cavidad oral, tales como infecciones de

los dientes, las encías y la mucosa, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones de los huesos y las articulaciones, infecciones de la piel y la estructura de la piel, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana de cirugía y profilaxis antibacteriana en pacientes inmunosuprimidos, tales como pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer, o pacientes de trasplante de órganos.

Cada vez que se usa anteriormente en este documento o a partir de ahora en este documento, que los compuestos pueden tratar una infección bacteriana, se entiende que los compuestos pueden tratar una infección con una o más cepas bacterianas.

La invención también se refiere a una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas, pueden citarse todas las composiciones habitualmente empleadas para administrar fármacos de forma sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho vehículo una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma monodosis adecuada, en particular, para administración oral o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma oral de dosificación, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas oral tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. A causa de su facilidad en la administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas orales monodosis más ventajosas en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo habitualmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretenden convertir, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica preferiblemente comprenderá de un 0,05 a un 99% en peso, más preferiblemente de un 0,1 a un 70% en peso, incluso más preferiblemente de un 0,1 a un 50% en peso del ingrediente o ingredientes activos y, de un 1 a un 99,95% en peso, más preferiblemente de un 30 a un 99,9% en peso, incluso más preferiblemente de un 50 a un 99,9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

La composición farmacéutica puede contener adicionalmente otros diversos ingredientes conocidos en la técnica, por ejemplo, un lubricante, agente estabilizante, agente tamponante, agente emulsionante, agente regulador de la viscosidad, tensioactivo, conservante, aromatizante o colorante.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma monodosis para la facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma monodosis como se usa en este documento se refiere a unidades físicamente concretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas monodosis son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobre de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

La dosificación diaria del compuesto de acuerdo con la invención variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad micobacteriana indicada. Sin embargo, en general, los resultados satisfactorios se obtendrán cuando el compuesto de acuerdo con la invención se administra a una dosificación diaria que no excede de 1 gramo, por ejemplo, en el intervalo de 10 a 50 mg/kg de peso corporal.

Dado el hecho de que los compuestos de fórmula (Ia) o fórmula (Ib) son activos contra infecciones bacterianas, los presentes compuestos pueden combinarse con otros agentes antibacterianos para combatir de forma eficaz las infecciones bacterianas.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una combinación de (a) un compuesto de acuerdo con la invención, y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes.

La presente invención también se refiere a una combinación de (a) un compuesto de acuerdo con la invención, y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes, para su uso como un medicamento.

La presente invención también se refiere a una combinación o composición farmacéutica como se define de forma directamente anterior para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

5 Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de acuerdo con la invención, y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes, también está comprendida por la presente invención.

10 La relación ponderal de (a) el compuesto de acuerdo con la invención y (b) el otro u otros agentes antibacterianos, cuando se dan como una combinación, puede determinarse por los expertos en la materia. Dicha relación y la dosificación exacta y frecuencia de administración depende del compuesto particular de acuerdo con la invención y el otro u otros agentes antibacterianos usados, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, peso, género, dieta, tiempo de administración y estado físico general del paciente particular, el modo de administración, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como saben bien los expertos en la materia. Además, es evidente que la cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Una relación ponderal particular para el presente compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y otro agente antibacteriano puede variar de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, incluso más en particular de 1/3 a 3/1.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención y el uno o más agentes antibacterianos diferentes pueden combinarse en una única preparación o pueden formularse en preparaciones diferentes de modo que puedan administrarse de forma simultánea, por separado o secuencialmente. Por tanto, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de acuerdo con la invención, y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana.

30 Los otros agentes antibacterianos que pueden combinarse con los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son, por ejemplo, agentes antibacterianos conocidos en la técnica. Los otros agentes antibacterianos comprenden antibióticos del grupo  $\beta$ -lactama tales como penicilinas naturales, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas naturales, cefalosporinas semisintéticas, cefamicinas, 1-oxacefems, ácidos clavulánicos, penems, carbapenems, nocardinas, monobactamas; tetraciclinas, anhidrotetraciclinas, antracilinas; aminoglicósidos; nucleósidos tales como *N*-nucleósidos, *C*-nucleósidos, nucleósidos carbocíclicos, blastidina S; macrólidos tales como macrólidos de anillo de 12 miembros, macrólidos de anillo de 14 miembros, macrólidos de anillo de 16 miembros; ansamicinas; péptidos tales como bleomicinas, gramicidas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos peptídicos de anillo grande que contienen enlaces lactona, actinomicinas, anfomicina, capreomicina, distamicina, endurecidas, mikamicina, neocarzinostatina, estendomicina, viomicina, virginiamicina; cicloheximida; cicloserina; variotina; sarkomicina A; novobiocina; griseofulvina; cloranfenicol; mitomicinas; fumagilina; monensinas; pirrolnitrina; fosfomicina; ácido fusídico; D-(*p*-hidroxifenil)glicina; D-fenilglicina; enediinos.

40 Antibióticos específicos que pueden combinarse con los presentes compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son, por ejemplo, bencilpenicilina (potasio, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (potasio), feneticilina de potasio, propicilina, carbenicilina (disodio, fenil sodio, indanil sodio), sulbenicilina, ticarcilina de disodio, meticilina de sodio, oxacilina de sodio, cloxacilina de sodio, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina de sodio, amoxicilina, ciclacilina, hecetilina, sulbactam de sodio, clorhidrato de talampicilina, clorhidrato de bacampicilina, pivmecillinam, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxilo, cefradina, cefroxadina, cefapirina de sodio, cefalotina de sodio, cefacetilo de sodio, cefsulodina de sodio, cefaloridina, cefatrizina, cefoperazona de sodio, cefamandol, clorhidrato de vefotiam, cefazolina de sodio, ceftizoxima de sodio, cefotaxima de sodio, clorhidrato de cefmenoxima, cefuroxima, ceftriaxona de sodio, ceftazidima, cefoxitina, cefmetazol, cefotetano, latamoxef, ácido clavulánico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, clorhidrato de clortetraciclina, demetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, clorhidrato de daunorrubicina, doxorubicina, aclarrubicina, sulfato de kanamicina, bekanamicina, tobramicina, sulfato de gentamicina, dibekacina, amikacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de neomicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomycin, dihidroestreptomycin, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, clorhidrato de espectinomicina, sulfato de astromicina, validamicina, kasugamicina, polioxina, blastidina S, eritromicina, estolato de eritromicina, fosfato de oleandomicina, tracetiloleandomicina, kitasamicina, josamicina, espiramicina, tilosina, ivermectina, midecamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, gramicidina S, polimixina B, bacitracina, sulfato de colistina, metanosulfonato de colistina de sodio, enramicina, mikamicina, virginiamicina, sulfato de capreomicina, viomicina, enviomicina, vancomicina, actinomicina D, neocarzinostatina, bestatina, pepstatina, monensina, lasalocid, salinomicina, anfotericina B, nistatina, natamicina, tricomicina, mitramicina, lincomicina, clindamicina, clorhidrato de palmitato de clindamicina, flavofosfolipol, cicloserina, pecilocina, griseofulvina, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamicina, tiamulina, sicanina.

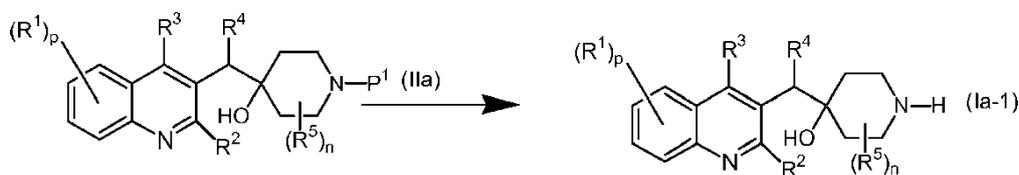
65 Otros agentes antimicrobianos que pueden combinarse con los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son, por ejemplo, rifampicina (=rifampina); isoniazida; pirazinamida; amikacina; etionamida; etambutol; estreptomycin; ácido para-aminosalicílico; cicloserina; capreomicina; kanamicina; tioacetazona; PA-824; quinolonas/fluoroquinolonas tales como, por ejemplo, moxifloxacina, gatifloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, esparfloxacina; macrólidos tales como,

por ejemplo, claritromicina, clofazimina, amoxicilina con ácido clavulánico; rifamicinas; rifabutina; rifapentina; los compuestos descritos en el documento WO2004/011436.

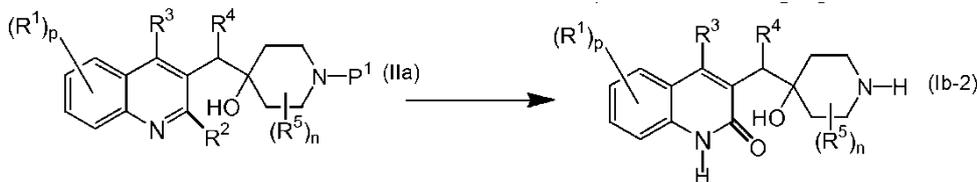
Preparación general

5 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse, generalmente, por una sucesión de etapas, cada una de las cuales es conocida para los expertos en la materia.

10 Los compuestos de fórmula (Ia) donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-1), pueden prepararse desprotegiendo un intermedio de fórmula (II-a) donde P<sup>1</sup> es un grupo protector adecuado tal como un grupo alquiloxicarbonilo especialmente un grupo terc-butiloxicarbonilo, por ejemplo, con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente adecuado tal como diclorometano o iso-  
15 propanol; como alternativa P<sup>1</sup> puede representar un grupo arilalquiloxicarbonilo tal como benciloxicarbonilo y la desprotección puede lograrse por tratamiento con tribromuro de boro en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

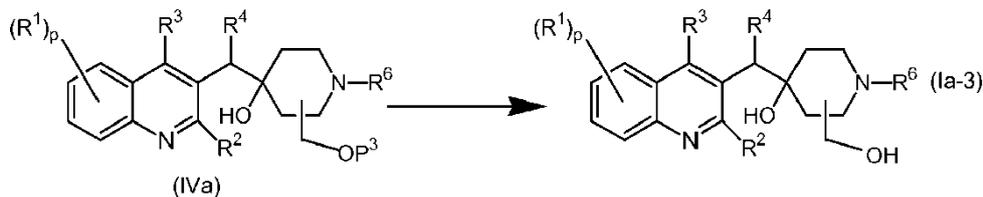


20 Los compuestos de fórmula (Ib) donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, R<sup>7</sup> es hidrógeno y R<sup>8</sup> es oxo, estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ib-2), pueden prepararse desprotegiendo un intermedio de fórmula (IIa) con un ácido adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o iso-propanol.

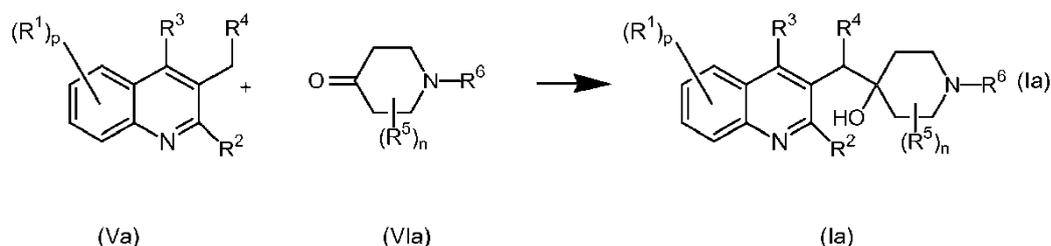


25 Los compuestos de fórmula (Ia) donde R<sup>5</sup> es un grupo hidroximetilo, estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-3), pueden prepararse tratando un intermedio de fórmula (IV-a) donde P<sup>3</sup> es un grupo protector adecuado tal como un grupo alquilsililo, por ejemplo, el grupo terc-butildimetilsililo, con una sal de amonio cuaternario tal como cloruro de tetrabutilamonio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

30



35 Los compuestos de fórmula (Ia) pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (Va) con un compuesto de fórmula (VIa), por ejemplo, en presencia de n-butillitio en hexano en un sistema disolvente que comprende, por ejemplo, diisopropilamina en tetrahidrofurano. Como alternativa, la reacción puede lograrse, por ejemplo, en presencia de n-butillitio en una solución de N-(1-metiletil)-2-propanamina en tetrahidrofurano. Ambas reacciones se logran preferiblemente a una baja temperatura, por ejemplo, de aproximadamente -70°C a -78°C.



Se considera dentro del conocimiento de los expertos en la materia la exploración de las temperaturas apropiadas, diluciones y tiempos de reacción para optimizar las reacciones anteriores para obtener un compuesto deseado.

5 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) pueden prepararse adicionalmente convirtiendo compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) entre sí de acuerdo con reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

10 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) pueden convertirse en las correspondientes formas de *N*-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación puede realizarse, generalmente, haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (Ia) o (Ib) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico sustituido con halo, por ejemplo, ácido 3-clorobencenocarboxiperoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo, hidroperóxido de terc-butilo. Son disolventes adecuados, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, y mezclas de dichos disolventes.

20 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde  $R^1$  representa halo, por ejemplo, bromo, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde  $R^1$  representa Het, por reacción con  $\text{Het-B(OH)}_2$  en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo,  $\text{Pd(OAc)}_2$  o  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ , en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  o  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno o 1,2-dimetoxietano (DME).

25 Asimismo, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en que  $R^1$  es halo, por ejemplo, bromo, pueden convertirse en compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en que  $R^1$  es alquilo, por ejemplo, metilo, por tratamiento con un agente de alquilación apropiado tal como  $\text{CH}_3\text{B(OH)}_2$  o  $(\text{CH}_3)_4\text{Sn}$  en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo,  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ , en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno o 1,2-dimetoxietano (DME).

30 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde  $R^1$  es halo, en particular bromo, o arilalquilo $\text{C}_{1-6}$ , pueden convertirse en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde  $R^1$  es hidrógeno, por reacción con  $\text{HCOONH}_4$  en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio/carbono, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol. Como alternativa, dicha conversión puede lograrse, por ejemplo, usando *n*-butil-litio en un disolvente adecuado tal como éter dietílico.

35 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde  $R^1$  es halo, en particular bromo o cloro y  $R^6$  es diferente de hidrógeno, por ejemplo, un grupo arilalquilo $\text{C}_{1-6}$  tal como 1-etilfenilo, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde  $R^1$  es hidrógeno y  $R^6$  es hidrógeno por hidrogenación con paladio/carbono en presencia de ácido acético en un disolvente adecuado tal como metanol.

40 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde  $R^1$  es halo, en particular bromo, también pueden convertirse en un compuesto donde  $R^1$  es formilo, por reacción con *N,N*-dimetilformamida en presencia de *n*-butil-litio y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Estos compuestos después pueden convertirse adicionalmente en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde  $R^1$  es  $-\text{CH}_2-\text{OH}$  por reacción con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo,  $\text{NaBH}_4$ , y en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol y tetrahidrofurano.

45 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde  $R^1$  es alqueno $\text{C}_{2-6}$ , pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde  $R^1$  es halo, por ejemplo, bromo y similares, con tributil(alqueno $\text{C}_{2-6}$ )estaño, tal como, por ejemplo, tributil(vinil)estaño, en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo,  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ , en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida. Esta reacción se realiza preferiblemente a temperatura elevada.

55 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde  $R^1$  es  $\text{R}^{9a}\text{R}^{10a}\text{N}$ -, pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde  $R^1$  es halo, por ejemplo, bromo y similares, por reacción con  $\text{R}^{9a}\text{R}^{10a}\text{NH}$  o un derivado funcional del mismo en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo,

5 tris(dibencilidenoacetona)paladio, un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, una base adecuada tal como, por ejemplo, t-butóxido sódico y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno. Por ejemplo, cuando R<sup>1</sup> representa piridinilo, dicho compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) inicial puede hacerse reaccionar con un compuesto de piridina tal como el éster cíclico de 1,3-propanodiol del ácido borónico en presencia de un catalizador adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfina)-paladio y una base adecuada tal como carbonato potásico y en un disolvente adecuado tal como 1,2-dimetoxietano.

10 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>1</sup> es -C=N-OR<sup>11</sup>, pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>1</sup> es formilo, por reacción con clorhidrato de hidroxilamina o clorhidrato de alcoxilamina<sub>C<sub>1-6</sub></sub> en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, piridina.

15 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>1</sup> es formilo, por reducción en presencia de H<sub>2</sub>, un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio/carbono y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, NH<sub>3</sub>/alcohol, por ejemplo, NH<sub>3</sub>/metanol. Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> pueden convertirse en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-N(alquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>)<sub>2</sub> por reacción con un reactivo aldehído o cetona adecuada tal como, por ejemplo, paraformaldehído o formaldehído, en presencia de cianoborohidruro sódico, ácido acético y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo.

20 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>1</sup> es R<sup>9a</sup>R<sup>10a</sup>N-CH<sub>2</sub>-, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>1</sup> es formilo, con un reactivo adecuado de fórmula R<sup>9a</sup>R<sup>10a</sup>N-H en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, BH<sub>3</sub>CN, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo y tetrahidrofurano, y un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido acético.

25 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>1</sup> es amino, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>1</sup> es carboxilo, con una azida adecuada tal como, por ejemplo, difenilfosforilazida (DPPA), y una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno. El producto obtenido experimenta una reacción de Curtius, y añadiendo trimetilsililetanol se forma un intermedio carbamato. En una siguiente etapa, este intermedio se hace reaccionar con bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano para obtener el derivado amino.

35 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>1</sup> es aminocarbonilo, mono- o di(alquilo)aminocarbonilo o R<sup>9a</sup>R<sup>10a</sup>N-C(=O)-, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>1</sup> es carboxilo, con una amina adecuada, un reactivo de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo, hidroxibenzotriazol, un reactivo de activación adecuado tal como, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol o N,N'-diclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano y cloruro de metileno.

40 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>1</sup> es arilcarbonilo, pueden prepararse haciendo reaccionar en una primera etapa (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>1</sup> es halo, por ejemplo, bromo y similares, con un arilaldehído adecuado en presencia de n-butil-litio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Esta reacción se realiza preferiblemente a baja temperatura tal como, por ejemplo, -70°C. En una siguiente etapa (b), el producto obtenido en la etapa (a) se oxida con un agente oxidante adecuado tal como, por ejemplo, óxido de manganeso, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de metileno.

45 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>4</sup> es fenilo sustituido con halo, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>4</sup> es fenilo sustituido con Het, por reacción con Het-B(OH)<sub>2</sub> en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno o 1,2-dimetoxietano (DME) y un alcohol, por ejemplo, metanol.

50 Los compuestos de fórmula (Ia) donde R<sup>2</sup> es metoxi, pueden convertirse en un correspondiente compuesto de fórmula (Ib) donde R<sup>8</sup> es hidrógeno y R<sup>9</sup> es oxo, por hidrólisis en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano o tetrahidrofurano.

55 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>6</sup> es hidrógeno pueden convertirse en los correspondientes compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>6</sup> es diferente de hidrógeno usando técnicas convencionales. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>6</sup> es alquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub> puede prepararse por alquilación de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, por ejemplo, en el caso donde R<sup>6</sup> es metilo, por tratamiento con formaldehído acuoso en presencia de triacetoxiborohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

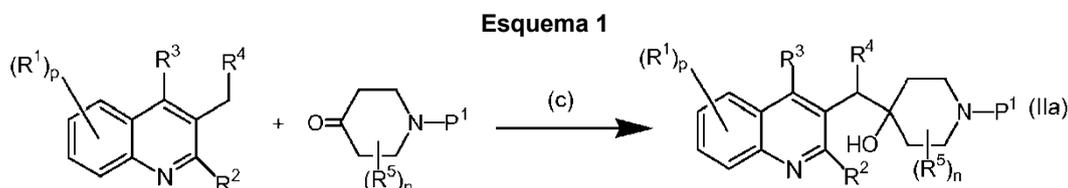
60 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>6</sup> es diferente de hidrógeno pueden convertirse en un correspondiente compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>6</sup> es hidrógeno usando técnicas convencionales. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>6</sup> es un grupo arilalquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>, por ejemplo, un grupo etil-1-fenilo, puede convertirse en un correspondiente compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) donde R<sup>6</sup> es hidrógeno por hidrogenación en

presencia de paladio/carbono en un disolvente adecuado tal como metanol.

Es evidente que, en las reacciones anteriores y siguientes, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, si fuera necesario, purificarse adicionalmente de acuerdo con metodologías generalmente conocidas en la técnica, tales como extracción, cristalización y cromatografía. Es adicionalmente evidente que los productos de reacción que existen en más de una forma enantiomérica, pueden aislarse de su mezcla por técnicas conocidas, en particular cromatografía preparativa, tal como HPLC preparativa, cromatografía quiral. También pueden obtenerse diaestereoisómeros individuales o enantiómeros individual por cromatografía de fluidos supercríticos (SCF).

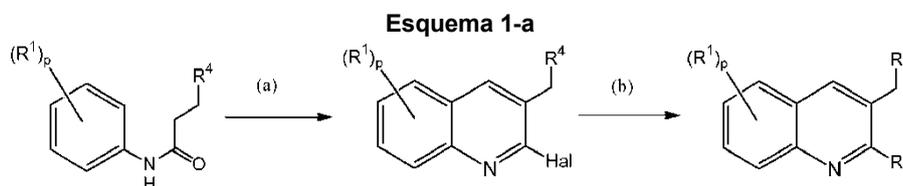
Los materiales de partida y los intermedios son compuestos que están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales de reacción generalmente conocidos en la técnica. Los compuestos de piperidona útiles como materiales de partida en los procesos anteriores pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos descritos en Xiacong M. Ye et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (2010) 2195-2199, Michel Guillaume et al., Organic Process Research and Development 2007, 11, 1079-1086 y el documento WO 2005/123081. Se describen diversos procedimientos para la preparación de compuestos útiles como materiales de partida de quinolina en las memorias descriptivas WO remitidas en este documento anteriormente.

En particular, los intermedios de fórmula (II-a) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (1):



En el esquema de reacción (1), el compuesto de quinolina se hace reaccionar con un derivado de piperidin-4-ona, por ejemplo, con n-butil-litio en hexano en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

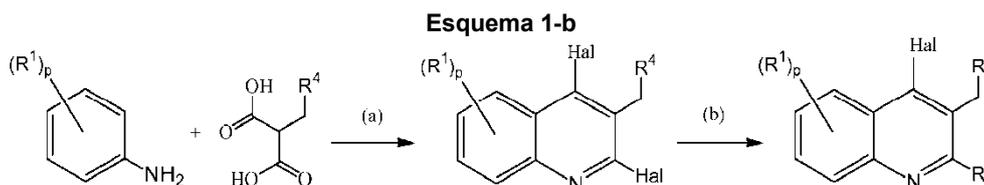
El material de partida de quinolina usado en el esquema (1) puede prepararse de manera convencional, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente esquema (1-a) cuando  $R^3$  es hidrógeno:



En el esquema (1-a), la etapa (a) comprende la ciclación de un compuesto de benceno propanamida con conversión del grupo oxo a un grupo a halo (Hal) preferiblemente cloro, por ejemplo, por tratamiento con oxiclورو de fósforo en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida.

En la etapa (b), el grupo halo (Hal) resultante puede convertirse en el apropiado grupo  $R^2$  de manera convencional, por ejemplo, por tratamiento con un compuesto alcóxido tal como metóxido sódico para formar un grupo alquiloxiC<sub>1-6</sub>, especialmente un grupo metiloxi, en un disolvente adecuado tal como metanol.

El material de partida de quinolina usado en el esquema (1) puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema (1-b) cuando  $R^3$  es halo, especialmente cloro:

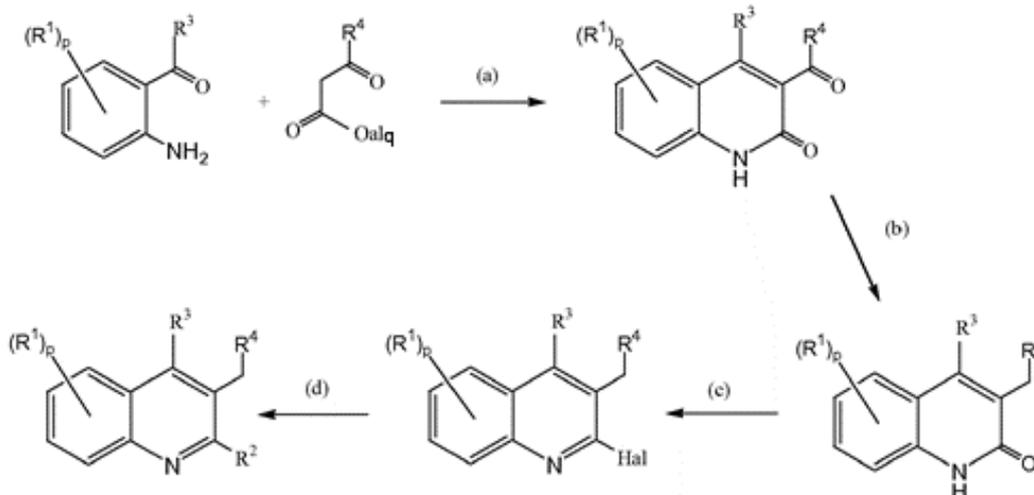


En el esquema (1-b), la etapa (a) comprende la reacción de un derivado de aminobenceno con un derivado de ácido bencenopropanoico en presencia de un agente de halogenación, especialmente un agente de cloración tal como tricloruro de fósforo a una temperatura elevada, por ejemplo, aproximadamente 80°C.

En la etapa (b) el grupo 2-Hal puede convertirse en el grupo R<sup>2</sup> deseado de manera convencional, por ejemplo, con un agente de alquioxilación apropiado tal como un alcóxido sódico, por ejemplo, metóxido sódico para introducir un grupo alquilo, preferiblemente en un disolvente adecuado tal como metanol.

- 5 El material de partida de quinolina usado en el esquema (1) puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema (1-c) cuando R<sup>3</sup> es alquilo, arilo o Het:

Esquema 1-c



10 En el Esquema (1-c), la etapa (a) comprende la reacción de una aminofenilcanona con un éster de alquilo (alq) del ácido β-oxobenceno (o heterocíclicil)-propanoico apropiado, preferiblemente el éster del ácido benzenopropanoico, por ejemplo, el éster etílico a una temperatura elevada, por ejemplo, aproximadamente 180°C.

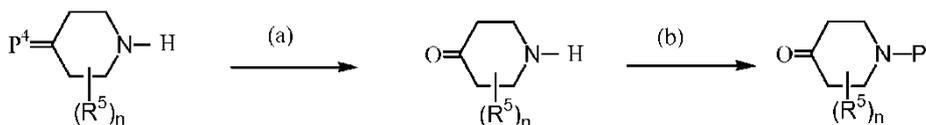
15 En la etapa (b), el derivado de quinolina resultante se reduce para convertir el grupo oxo unido a la posición 3 del núcleo quinolina en un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-), por ejemplo, por reacción con hidrazina en un disolvente adecuado tal como 1,2-etanodiol, preferiblemente a una temperatura elevada tal como aproximadamente 100°C, seguido de la adición de una base tal como hidróxido potásico.

20 En la etapa (c), el grupo 2-oxo puede convertirse en un grupo halo (Hal), por ejemplo, un grupo cloro de manera convencional por tratamiento con una gente de halogenación apropiado tal como oxiclورو de fósforo en presencia de cloruro de benciltriethylamonio en un disolvente apropiado tal como acetona, preferiblemente a una temperatura elevada tal como 80°C.

25 En la etapa (d), el grupo 2-halo puede convertirse de manera convencional en el grupo R<sup>2</sup> deseado, por ejemplo, con un agente de alquioxilación apropiado tal como un alcóxido sódico, por ejemplo, metóxido sódico para introducir un grupo alquilo, preferiblemente en un disolvente adecuado tal como metanol.

30 Los derivados de piperidin-4-ona usados en el Esquema 1 son generalmente conocidos y pueden prepararse por procesos conocidos, o análogos a los conocidos, en la bibliografía. Por ejemplo, dichos derivados pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (2).

Esquema 2

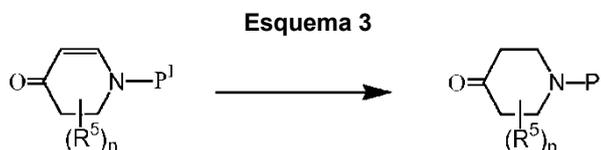


35 En la etapa (a), un derivado de piperidina en que P<sup>4</sup> representa un grupo precursor para el grupo oxo tal como un grupo alquilenoc<sub>1-4</sub>dioxido, especialmente el grupo 1,2-etilenodioxido, se trata para convertir el grupo precursor en el grupo oxo deseado, por ejemplo, por tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico para lograr la conversión del grupo alquilenoc<sub>1-4</sub>dioxido en el grupo oxo. En la etapa (b), el grupo protector P<sup>1</sup> puede introducirse de manera convencional. Por tanto, por ejemplo, cuando el grupo P<sup>1</sup> es un grupo alquiloic<sub>1-6</sub>carbonilo, el compuesto de piperidin-4-ona puede hacerse reaccionar con un dicarbonato de di-alquiloic<sub>1-6</sub> apropiado tal como dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de una base tal como trietilamina y en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

45 Este proceso es especialmente apropiado para la preparación del compuesto en que R<sup>5</sup> es un grupo ciclohexilmetilo,

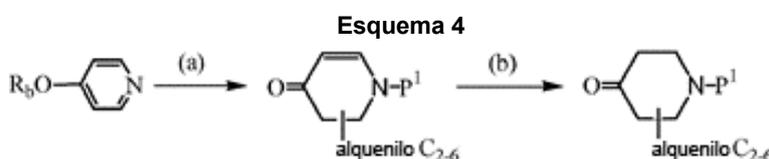
obteniéndose el compuesto inicial por reducción del compuesto de fenilmetilo correspondiente, por ejemplo, por hidrogenación en presencia de un catalizador de óxido de renio/aluminio y en un disolvente adecuado tal como metanol.

- 5 Como alternativa, el derivado de piperidin-4-ona anterior puede prepararse por reducción de un compuesto de 3,4-dihidropiridina correspondiente de acuerdo con el esquema de reacción (3):



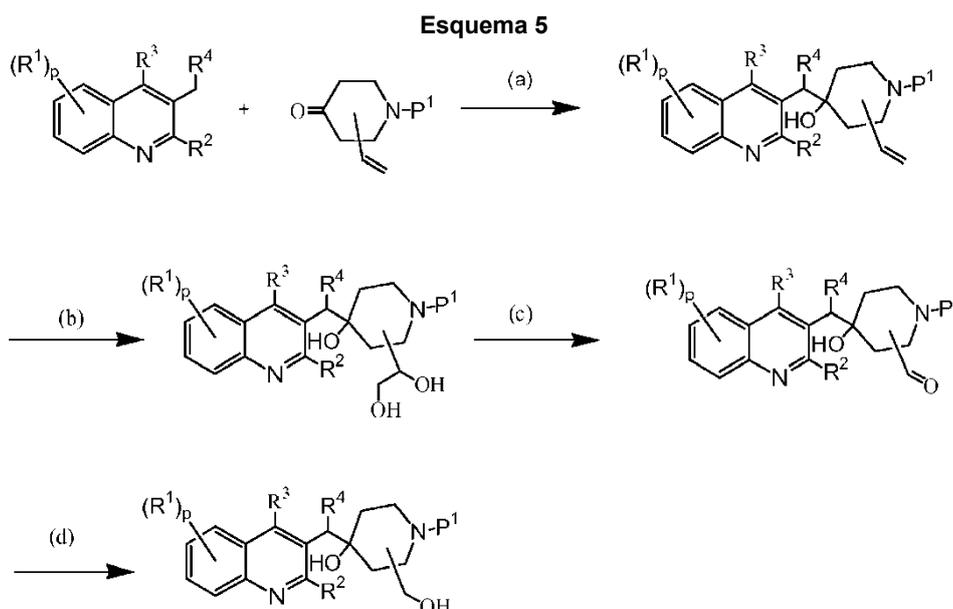
10 En esta reacción, el compuesto de 3,4-dihidropiridina se reduce, por ejemplo, con un agente reductor tal como hidrottris(1-metilpropil)(1-)borato de litio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente -78°C.

- 15 El compuesto de piperidin-4-ona anterior donde  $R^5$  es un grupo alquenilo $C_{2-6}$ , especialmente un grupo etenilo, puede prepararse de acuerdo con el esquema de reacción (4) en que  $R_b$  es un grupo alquilo $C_{1-4}$ :



20 En la fase (a), el compuesto de piridina inicial se trata para introducir el grupo protector  $P^1$  de manera convencional. Por tanto, por ejemplo, cuando el grupo protector  $P^1$  es un grupo alquilo $C_{1-6}$ carbonilo, el compuesto de piridina puede hacerse reaccionar con un dicarbonato de di-alquilo $C_{1-6}$  apropiado, tal como dicarbonato de di-terc-butilo en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano. El compuesto protegido después se hace reaccionar con un reactivo de Grignard de haluro de alquenilmagnesio apropiado, tal como bromuro de vinil magnesio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano. El compuesto resultante después puede reducirse en la fase (b) en la piperidin-4-ona como se ha descrito anteriormente.

- 30 Los compuestos intermedios de alquenil piperidin-4-ona anteriores en que  $R^5$  es vinilo pueden usarse para preparar intermedios de fórmula (IIa) en que  $R^5$  es un grupo hidroximetilo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (5):



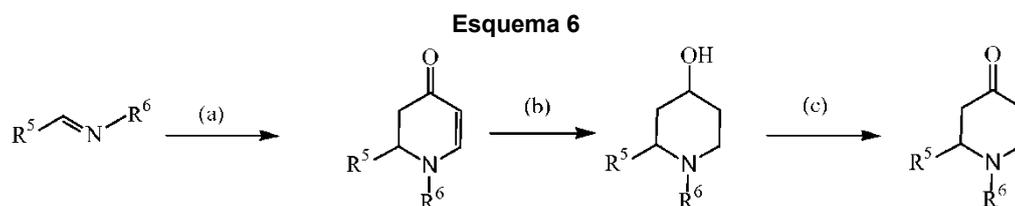
35 En la fase (a), el compuesto de piperidin-4-ona se hace reaccionar con una quinolina apropiada como se ha descrito anteriormente usando, por ejemplo, n-butil-litio en hexano en un sistema disolvente que comprende, por ejemplo, diisopropilamina en tetrahidrofurano. La reacción se logra preferiblemente a una baja temperatura, por ejemplo, a aproximadamente -78°C.

En la fase (b), la conversión del grupo etenilo en un grupo 1,2-dihidroxi etilo puede lograrse por oxidación, por ejemplo, por tratamiento con óxido de osmio en n-butanol en presencia de una base tal como 4-óxido de 4-metilmorfolina y un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

En la fase (c), el grupo 1,2-dihidroxi etilo se convierte en un grupo aldehído por tratamiento con, por ejemplo, peryodato sódico en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

En la fase (d), el compuesto aldehído se reduce a un compuesto hidroximetilo, por ejemplo, con un agente reductor tal como borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como metanol.

Los compuestos de piperidin-4-ona en que R<sup>5</sup> está en la posición 2 y es, por ejemplo, un grupo Het tal como piridilo, especialmente 3-piridilo y R<sup>6</sup> es, por ejemplo, un grupo fenil-1-etilo, pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (6):

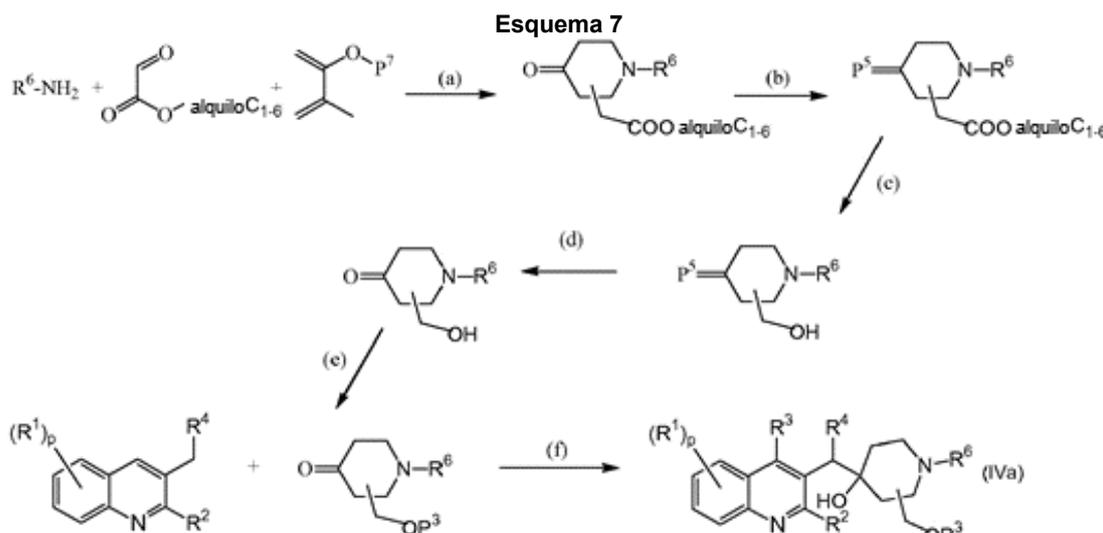


En la etapa (a), la metanamina de partida se hace reaccionar con una mezcla de un tamiz molecular de 3 Å, 1,1-bi-2-naftol y borato de trifenilo en un disolvente adecuado tal como diclorometano y la mezcla de reacción resultante se mezcla con 1-metiloxi-3-(trimetilsililo)-1,3-butadieno y se hace reaccionar a una baja temperatura, por ejemplo, -78°C.

En la etapa (b), la conversión se logra tratando el material de partida con L-Selectride (tri-sec-butil(hidruro)borato(1-) de litio) en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano a una baja temperatura, por ejemplo, a aproximadamente -78°C) para reducir el doble enlace en el anillo de piperidina y convertir el grupo oxo en un grupo hidroxilo.

En la etapa (c), el compuesto hidroxilo se oxida, por ejemplo, por tratamiento con peryodinano de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona) en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano.

Los compuestos de fórmula (IVa) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (7):



En la etapa (a), la piperidin-4-ona se forma por reacción de los reactivos anteriores, concretamente R<sup>6</sup>-NH<sub>2</sub>, un éster de glioxilato y un derivado de butadieno en que P<sup>7</sup> es un grupo protector tal como un grupo trialquiloC<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metil)sililo, en presencia de ácido trifluoroacético, trifluoruro de boro y un tamiz molecular de 3 Å en un disolvente adecuado tal como diclorometano, preferiblemente a una baja temperatura tal como aproximadamente -78°C.

En la etapa (b), se introduce un grupo protector de oxo P<sup>5</sup> tal como un grupo 4,4-di-alkiloC<sub>1-6</sub> (por ejemplo, etilo), por ejemplo, por tratamiento con un ortoformiato de tri-alkiloC<sub>1-6</sub> (por ejemplo, etilo) en presencia de un ácido tal

como ácido p-toluenosulfónico en un disolvente adecuado tal como etanol.

En la etapa (c), el compuesto de piperidina protegido se reduce para convertir el grupo éster en un grupo hidroximetilo, por ejemplo, con hidruro de litio y aluminio en un disolvente adecuado tal como éter dietílico.

En la etapa (d), el grupo protector P<sup>5</sup> se retira, por ejemplo, por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, por ejemplo, agua.

En la etapa (e), el grupo hidroximetilo se protege, por ejemplo, con un grupo tri-alkilC<sub>1-6</sub> (por ejemplo, terc-butildimetil)sililo que puede introducirse, por ejemplo, por tratamiento con el haluro de tri-alkilC<sub>1-6</sub> (por ejemplo, terc-butildimetil)sililo apropiado, por ejemplo, cloruro en presencia de, por ejemplo, imidazol, en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida.

En la etapa (f), el compuesto de piperidina protegido obtenido en la etapa (e) se hace reaccionar con un derivado de quinolina de manera convencional, como se ha descrito anteriormente.

#### Parte experimental

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

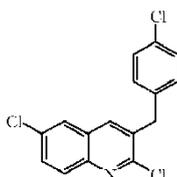
#### Parte experimental

A partir de ahora en este documento, "BuLi" se define como n-butil-litio, "Ciclo" se define como ciclohexano, "DCM" se define como diclorometano, "DIPE" se define como diisopropil éter, "DME" se define como 1,2-dimetoxietano, "DMF" se define como N,N-dimetilformamida, "ETIP" se define como una mezcla 1:1 de etanol y 2-propanol, "EtOAc" se define como acetato de etilo, "EtOH" se define como etanol, "iPA" se define como isopropilamina, "iPrOH" se define como 2-propanol, "MeOH" se define como metanol, "TFA" se define como ácido trifluoroacético, "THF" se define como tetrahidrofurano, "SFC" se define como cromatografía de fluidos supercríticos. Salvo que se indique de otro modo, SFC se realiza usando una fase móvil con un caudal de 50 ml/minuto, manteniéndose la columna a una temperatura de 35°C y una presión de salida de 10 MPa (100 bar).

#### A. Preparación de los compuestos intermedios

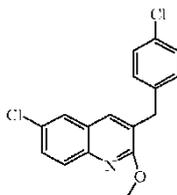
##### Ejemplo A1

##### a) Preparación del intermedio 1



Se añadió gota a gota DMF (12,45 ml) a oxicluro de fósforo al 99% (755,015 mmol) a 5°C, después se añadió por partes 4-cloro-N-(4-clorofenil)-bencenopropanamida (107,859 mmol) a 5°C. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante una noche, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua y hielo. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se recogió en DIPE. El precipitado se retiró por filtración y se secó (vacío, 60°C), produciendo 32,1 g de intermedio 1.

##### b) Preparación de intermedio 2

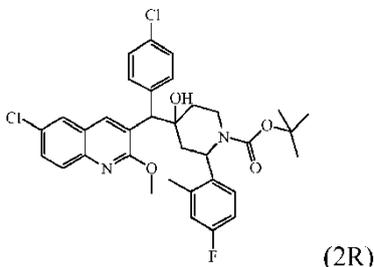


Se añadió metóxido sódico al 30% en MeOH (132,7 ml, 0,696 mol) a una solución de intermedio 1 (32,1 g, 0,1 mol) en MeOH (623 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante una noche, después se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla se vertió en agua y hielo y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua. El polvo se secó al vacío a 60°C produciendo un sólido marrón. Este residuo (26,31 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 µm, 400 g, DCM/Ciclo: 50/50). Las fracciones

puras se recogieron y se evaporaron a sequedad produciendo un sólido amarillo, produciendo 15,7 g de intermedio 2.

c) Preparación de intermedio 3

5

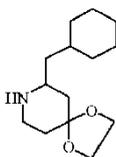


Se añadió lentamente BuLi 1,6 M en hexano (4,7 ml, 7,54 mmol) a  $-20^{\circ}\text{C}$  bajo un flujo de  $\text{N}_2$  a una solución de diisopropilamina (1,06 ml, 7,54 mmol) en THF (11 ml). La mezcla se agitó a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos, después se enfrió hasta  $-70^{\circ}\text{C}$ . Se añadió lentamente una solución de intermedio 2 (2 g, 6,285 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 1,30 horas. Se añadió lentamente una solución de ácido (2R)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-oxo-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster (2,32 g, 7,54 mmol) en THF (23 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas, se hidrolizó a  $-30^{\circ}\text{C}$  con agua enfriada en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó. El producto en bruto (4,3 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ , 90 g, Ciclo/EtOAc 85/15). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 3,8 g de intermedio 3. El residuo no era un 100% puro, pero se usó sin purificación adicional.

Ejemplo A2

20

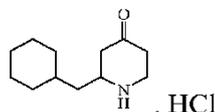
a) Preparación de intermedio 4



Se realizó el siguiente método y tratamiento dos veces. Una mezcla de 7-(fenilmetil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (0,375 mol) en MeOH (500 ml) se hidrogenó durante 16 horas a  $125^{\circ}\text{C}$  (presión de  $\text{H}_2$ : 10,13 MPa (100 atm)) con un 5% de  $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$  (15 g) como catalizador. Después de recoger el  $\text{H}_2$  (3 equiv.), el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó, produciendo 178 g (99%) de intermedio 4, usado en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

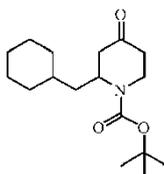
30

b) Preparación de intermedio 5



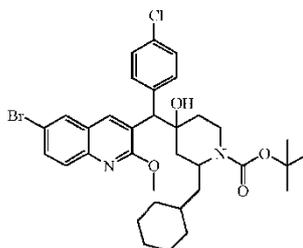
El intermedio 4 (41,0 mmol) en ácido clorhídrico (100 ml) se agitó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo y se basificó con solución acuosa al 10% de carbonato potásico. La mezcla se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó a sequedad, produciendo 9,3 g de intermedio 5.

c) Preparación de intermedios 6 y 7

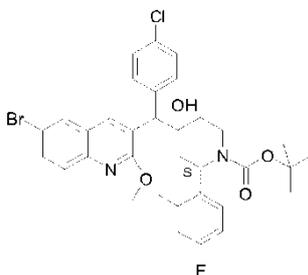


Intermedio 6 (2S\*)  
Intermedio 7 (2R\*)

5 Una solución de intermedio 5 (9,3 g, 47,6 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (10,4 g, 47,6 mmol) y trietilamina (13,2 ml, 95,2 mmol) en THF (100 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (12,9 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-45 μm, 450 g, Ciclo/EtOAc 80/20). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (9,8 g) se purificó por SFC en una columna Chiralpak AD-HTM (5 μm 20 x 250 mm) con un caudal de 50 ml/minutos, manteniéndose la columna a una temperatura de 35°C y una presión de salida de 10 MPa (100 bar). La fase móvil es CO<sub>2</sub> al 90% MeOH al 10% en modo isocrático. Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 4,34 g de intermedio 6 y 4,47 g de intermedio 7.

15 d) Preparación de intermedios 8 y 9Intermedio 8 (2S\*), (A)-1  
Intermedio 9 (2S\*), (B)-2

20 Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (4,74 ml, 7,58 mmol) bajo un flujo de N<sub>2</sub> a una solución de diisopropilamina (1,07 ml, 7,58 mmol) en THF (10 ml) a -20°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -20°C después se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución de 6-bromo-3-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxi-quinolina (2,29 g, 6,32 mmol) en THF (23 ml), después se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió una solución de intermedio 6 (2,24 g, 7,58 mmol) en THF (22 ml) a -78°C, después se agitó durante 2 horas a -78°C. Se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (4,8 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 μm, 200 g, Ciclo/EtOAc 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo respectivamente 1 g de fracción F1 y 0,45 g de fracción F2. F1 se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 15-40 μm 300 g MERCK), fase móvil (DCM al 98% EtOAc al 2%), produciendo 0,628 g de intermedio 9 y 0,21 g de intermedio 8.

Ejemplo A335 Preparación de intermedios 10, 11, 12 y 13Intermedio 11 (2S), trans, (A)-1  
Intermedio 10 (2S), cis, (A)-2  
Intermedio 12 (2S), trans, (B)-3  
Intermedio 13 (2S), cis, (B)-4

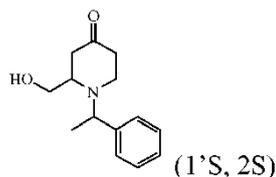
40 Se añadió lentamente BuLi 1,6 M en hexano (0,0056 mol) a -20°C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0056 mol) en THF (8 ml) bajo un flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos, después se enfrió hasta -70°C. Se añadió lentamente una solución de 6-bromo-3-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxi-quinolina (0,0047 mol) en THF (17 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió lentamente una solución de ácido (2R)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-oxo-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster, (0,0052 mol) en THF (16 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas, se vertió en agua enfriada en hielo a -30°C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por

5 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: Ciclo/EtOAc 90/10; 15-40  $\mu$ m). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, produciendo respectivamente F1 0,8 g de intermedio 11 y 0,8 g de F2. F2 se purificó por SFC (eluyente: CO<sub>2</sub>/iPrOH/MeOH/iPA 85/7,5/7,5/0,3). Se recogieron tres fracciones y el disolvente se evaporó, produciendo respectivamente 0,111 g (3,5%) de intermedio 10, 0,303 g (10%) de intermedio 12 y 0,083 g (3%) de intermedio 13.

#### Ejemplo A4

##### a) Preparación de intermedio 14

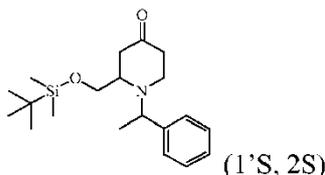
10



15 Una solución de (2S)-4,4-dietoxi-1-[(1S)-1-feniletil]-, 2-piperidinametanol (1,4 g, 4,55 mmol) en TFA (6,5 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 0°C durante 4 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (pH básico). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a sequedad, produciendo 1 g (94%) de intermedio 14.

##### b) Preparación de intermedio 15

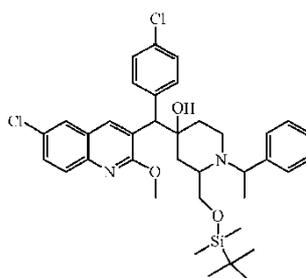
20



25 Una solución de intermedio 14 (1,0 g, 4,29 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (0,775 g, 5,14 mmol) e imidazol (0,35 g, 5,14 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a sequedad. El residuo (1,44 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40  $\mu$ m, 90 g, Ciclo 100 a Ciclo/EtOAc 90/10) Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 1,2 g de intermedio 15.

##### c) Preparación de intermedio 16

30



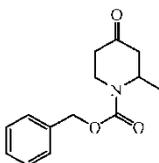
35 Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (2,81 ml, 4,49 mmol) bajo un flujo de N<sub>2</sub> a una solución de diisopropilamina (0,631 ml, 4,49 mmol) en THF (6 ml) a -20°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -20°C, después se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución de intermedio 2 (1,32 g, 4,14 mmol) en THF (13 ml), después se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió una solución de intermedio 15 (1,2 g, 3,45 mmol) en THF (12 ml) a -78°C, después se agitó durante 1 hora a -78°C. Se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 1,42 g (61,8%) de intermedio 16.

40

#### Ejemplo A5

##### a) Preparación de intermedios 17 y 18

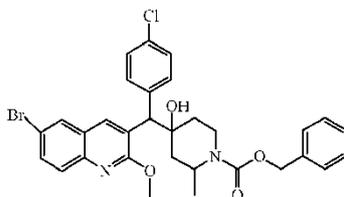
45



Intermedio 17 (\*R)  
Intermedio 18 (\*S)

- 5 Se añadió gota a gota hidrottris(1-metilpropil)-borato (1-) de litio (1:1) (28,539 mmol) en atmósfera de nitrógeno a una solución de ácido 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-1(2*H*)-piridinacarboxílico, fenilmetil éster (28,539 mmol) en THF a -78°C y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a -78°C. Se añadieron agua y EtOAc a -78°C. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (11,9 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO<sub>2</sub> 20-45 μm, eluyente: Ciclo/EtOAc: 75/25). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 4,1 g de una mezcla de enantiómeros. La mezcla pura se purificó por SFC quiral (Chiralpak AD-H, eluyente: CO<sub>2</sub>/MeOH: 80/20). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 1,7 g (24,1%) de intermedio 17 y 1,9 g (27,0%) de intermedio 18.

15 b) Preparación de intermedios 19 y 20

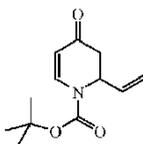


Intermedio 19 (2*R*\*),cis,(A)  
Intermedio 20 (2*R*\*),trans,(A)

- 20 Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (1,6 M) bajo un flujo de N<sub>2</sub> a una solución de diisopropilamina en THF anhidro (8 ml) a -20°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -20°C, después se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución de 6-bromo-3-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxi-quinolina (4,718 mmol) en THF (17 ml), después se agitó a -78°C durante 2 horas. Se añadió una solución de intermedio 17 (5,661 mmol) en THF (14 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C. Se añadieron agua y EtOAc a -78°C. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (3,1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 μm, 450 g, Ciclo/EtOAc: 85/15) Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 1,45 g de una mezcla que contenía tres isómeros 56/40/4. Esta mezcla se separó en sus enantiómeros por SFC en una columna Chiralpak AD-HTM (5 μm 20 x 250 mm) con un caudal de 50 ml/minuto, manteniéndose la columna a una temperatura de 35°C y una presión de salida de 10 MPa (100 bar). La fase móvil es CO<sub>2</sub> al 50% iPrOH al 50% e IPA al 0,3% (en metanol) en modo isocrático. Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 0,72 g de intermedio 20 y 0,46 g de intermedio 19.

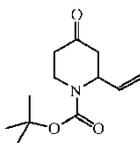
35 Ejemplo A6

35 a) Preparación de intermedio 21



- 40 Se añadió por partes dicarbonato de di-terc-butilo (58,333 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub> y con agitación rápida a una solución de 4-metoxipiridina (58,333 mmol) en THF (60 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C, se añadió gota a gota bromuro de vinilmagnesio (70 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió HCl (1 N) (aproximadamente 150 ml) a 5°C (temperatura ambiente de 25°C) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de NaHCO<sub>3</sub>, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad, produciendo 10,7 g (82,1%) de intermedio 21.

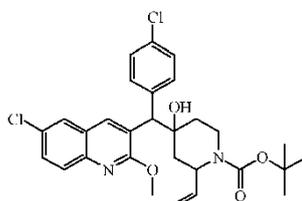
45 b) Preparación de intermedios 22 y 23



Intermedio 22 (2R\*)  
Intermedio 23 (2S\*)

- 5 Se añadió gota a gota hidrottris(1-metilpropil)-borato(1-) de litio (1:1) (47,9 ml, 47,9 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub> a una solución de intermedio 21 (10,7 g, 47,9 mmol) en THF (110 ml) a -78°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (19,5 g) se purificó por fase normal en SiOH irregular (20-45 μm 450 g MATREX), fase móvil (80% de Ciclo, 20% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (4,3 g) se separó en sus enantiómeros por SFC quiral en Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 x 20 mm, fase móvil (90% de CO<sub>2</sub>, 10% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 1,9 g (17,6%) de intermedio 22 y 1,5 g (13,9%) de intermedio 23.

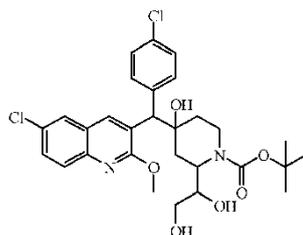
15 c) Preparación de intermedio 24



Mezcla de isómeros (2R\*)

- 20 Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (5,27 ml, 8,43 mmol) en un flujo de N<sub>2</sub> a una solución de diisopropilamina (1,19 ml, 8,43 mmol) en THF (12 ml) a -20°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -20°C, después se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución de intermedio 2 (2,24 g, 7,03 mmol) en THF (22 ml), después se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió una solución de intermedio 22 (1,9 g, 8,43 mmol) en THF (19 ml) a -78°C, después se agitó durante 2 horas a -78°C. Se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (4,5 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 90 g, Ciclo 100/0 a Ciclo/EtOAc 90/10 después Ciclo/EtOAc 80/20) Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 1,15 g de intermedio 24, mezcla de (2R\*).

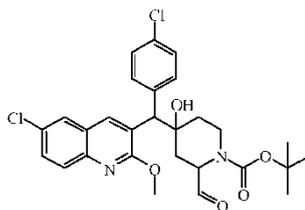
30 d) Preparación de intermedio 25



Mezcla de isómeros cis

- 35 Una solución de intermedio 24 (3,238 mmol), óxido de osmio en butanol al 2,5% (0,0486 mmol) y 4-metilmorfolina-4-óxido (4,857 mmol) en THF (16 ml) y agua (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se vertió en una solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 1,8 g (96,2%) de intermedio 25.

40 e) Preparación de intermedio 26

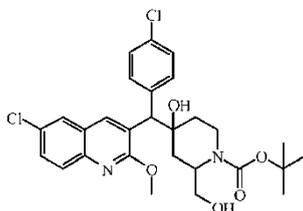


Mezcla de isómeros cis (2R\*)

5 Se añadió peryodato sódico (3,584 mmol) a una solución de intermedio 25 (3,117 mmol) en THF (20 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo de 1,86 g (109%) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 90 g, Ciclo 100/0 a Ciclo/EtOAc 80/20). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 1,47 g (86,5%) de intermedio 26.

10

## f) Preparación de intermedios 27 y 28



Intermedio 27 (2R\*), cis, A-2

Intermedio 28 (2R\*), cis, A-1

15

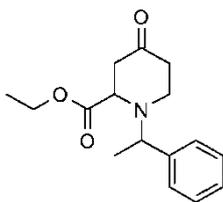
20 Se añadió borohidruro sódico (36,4 mg, 0,962 mmol) a una solución de intermedio 26 (700 mg, 1,28 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C, después se agitó durante una hora a 0°C. Se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a sequedad. El residuo (0,66 g) se purificó por SFC quiral en Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 x 20 mm; fase móvil (0,3% de iPA, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de EtOH 50% de iPrOH al 50%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 212 mg (30,2%) de intermedio 28 y 383 mg (54,5%) de intermedio 27.

20

## Ejemplo A7

25

## a) Preparación de intermedio 29



Mezcla de 2 isómeros

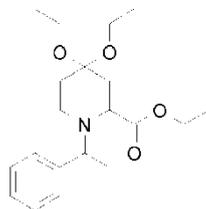
30

35 Se calentó a reflujo glioxilato de etilo (85,083 mmol) durante 30 minutos para despolimerizar el reactivo, después se vertió en atmósfera de N<sub>2</sub> en una suspensión de tamiz molecular (4Å, 25 g) en DCM (150 ml) a 0°C. Se añadió (S)-(-)-α-metilbencilamina (85,083 mmol) a 0°C, la mezcla se agitó durante 45 minutos a 0°C después se enfrió hasta -78°C. Se añadieron sucesivamente TFA (85,083 mmol), dietileterato de trifluoruro de boro (85,083 mmol) y trimetil[(1-metileno-2-propen-1-il)oxi]-silano (85,083 mmol) a -78°C con agitación con un periodo de 5 minutos entre cada adición. La mezcla de reacción se agitó a -78°C, después se dejó alcanzar -30°C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -30°C. Se añadió agua (40 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una cantidad adicional de agua (50 ml) y la mezcla se dejó reposar durante una noche. Se añadió por partes KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> a un pH de 4-5. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite que se lavó con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por fase normal en SiOH irregular (20-45 μm 1000 g MATREX); fase móvil (80% de Ciclo, 20% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 7,7 g de fracción F1 y 5,5 g de fracción F2. La fracción F2 se recogió en DCM y HCl 3 N y la solución resultante se agitó durante 30 minutos, después se vertió en solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (básica). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a

40

sequedad, produciendo 5,9 g de intermedio 29.

b) Preparación de intermedios 30 y 31

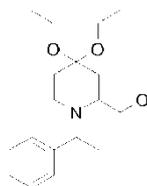


5

Intermedio 30 (1'S,2R)  
Intermedio 31 (1'S,2S)

10 Una mezcla de intermedio 29 (5,9 g, 21,43 mmol), ortoformiato de trietilo (35,7 ml, 0,214 mol) y ácido p-toluenosulfónico, monohidrato (5,54 g, 32,14 mmol) en EtOH (60 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato sódico (pH = 7-8) y se extrajo con DCM dos veces. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 200 g, Ciclo 100 a Ciclo/EtOAc 90/10) para producir dos  
15 fracciones que se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo respectivamente 4,75 g de intermedio 30 y 1,5 g de intermedio 31.

c) Preparación de intermedio 32



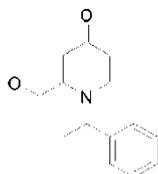
(1'S,2R)

20

Se añadió gota a gota una solución de intermedio 30 (4,75 g, 13,6 mmol) en éter dietílico (30 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,774 g, 20,4 mmol) en éter dietílico (20 ml) a una tasa tal que la solución llegó a reflujo suavemente. La mezcla de reacción después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se añadieron cuidadosamente EtOAc (50 ml), después agua  
25 (15 ml). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla de reacción se filtró a través de una corta capa de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a sequedad, produciendo 4,2 g de intermedio 32.

d) Preparación de intermedio 33

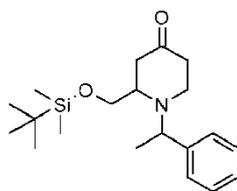
30



(1'S,2R)

Una solución de intermedio 32 (1,9 g, 6,18 mmol) en TFA (9 ml) y agua (1 ml) se agitó a 0°C durante 4 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (pH básico). La capa orgánica se separó, se lavó con agua,  
35 se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a sequedad, produciendo 2,7 g de intermedio 33.

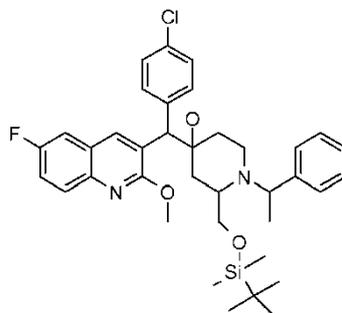
e) Preparación de intermedio 34



(1'S,2R)

Una solución de intermedio 33 (4,5 g, 19,3 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (3,49 g, 23,1 mmol) e imidazol (1,58 g, 23,1 mmol) en DMF (45 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 200 g, Ciclo 100/0 a Ciclo/EtOAc 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 5,3 g de intermedio 34.

#### 10 f) Preparación de intermedio 35

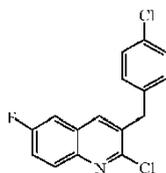


Mezcla de isómeros (2R) 65/35

15 Se añadió gota a gota BuLi (1,6 M en hexano, 13,3 ml, 21,2 mmol) bajo un flujo de N<sub>2</sub> a una solución de diisopropilamina (2,98 ml, 21,2 mmol) en THF (30 ml) a -20°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -20°C, después se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución de intermedio 37 (6,41 g, 21,2 mmol) en THF (65 ml), después se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió una solución de intermedio 34 (6,15 g, 17,7 mmol) en THF (60 ml) a -78°C, después se agitó durante 1 hora a -78°C. Se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (13,4 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 400 g, DCM 100/0 a DCM/EtOAc 97/3 después 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal sobre SiOH irregular (20-45 μm, 450 g MATREX); fase móvil (gradiente de 95% de DCM, 5% de EtOAc a 90% de DCM, 10% de EtOAc, después tolueno/EtOAc 80/20). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 1,02 g de intermedio 35.

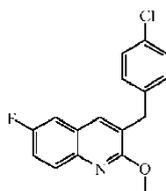
#### Ejemplo A8

#### 30 a) Preparación de intermedio 36



35 Se añadió lentamente gota a gota DMF (17,7 ml, 0,23 mol) a oxicluro de fósforo (100 ml, 1,06 mol) a 0°C. Se añadió por partes 4-cloro-N-(4-fluorofenil)-bencenopropanamida (42,2 g, 0,15 mol) a 0°C y la mezcla después se dejó alcanzar temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche a 85°C y después se enfrió hasta 40°C para evitar la precipitación, y se vertió en agua/hielo por partes manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. La mezcla se agitó durante 1 hora, después el precipitado se retiró por filtración, se recogió en 2-propanol a 5°C, se retiró por filtración de nuevo y se secó a 60°C para obtener un sólido amarillo, produciendo 33,76 g de intermedio 36.

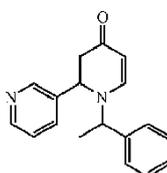
#### 40 b) Preparación de intermedio 37



5 Se añadió metóxido sódico al 30% en MeOH (148 ml, 0,77 mol) a una solución de intermedio 36 (33,76 g, 0,11 mmol) en MeOH (550 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante una noche, después se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con iPrOH. El polvo se secó al vacío a 60°C, produciendo 24,54 g de intermedio 37. El filtrado se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, produciendo 4,33 g de intermedio 37.

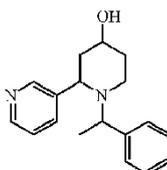
#### 10 Ejemplo A9

##### 10 a) Preparación de intermedio 38



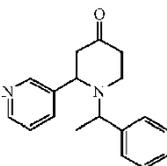
15 Se añadió 1,1'-bi-2-naftol (5,48 g) y borato de trifenilo (5,56 g) a una suspensión de polvo activado de tamiz molecular de 4Å (50 g) en DCM (200 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas y después se enfrió hasta 0°C y se añadió una solución de α-metil-N-(3-piridinilmetileno)-bencenometanamina (αR) (4,03 g) en DCM (20 ml) y se agitó durante 10 minutos a 0°C. La mezcla se enfrió hasta -78°C y se añadió gota a gota 1-metiloxi-3-(trimetilsiloxi)-1,3-butadieno (4,86 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78°C y durante una noche a -20°C. Se añadió agua y la mezcla se filtró a través de una corta capa de celite. La capa orgánica se separó y se añadió HCl 3 N. La mezcla se agitó durante 5 minutos. La capa acuosa se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (sólido) y se extrajo de nuevo con DCM. La capa orgánica se separó y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El residuo (3,1 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 90 g) de DCM a DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 95/5/0,1. Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 1,6 g de intermedio 38.

##### 25 b) Preparación de intermedio 39



30 Se añadió gota a gota L-Selectride (R) (6,9 ml, 6,9 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub> a una solución de intermedio 38 (1,6 g, 5,75 mmol) en THF (30 ml) a -78°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 90 g), de DCM 100/0 a DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 95/5/0,1. Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 2,1 g de intermedio 39.

##### 35 c) Preparación de intermedio 40

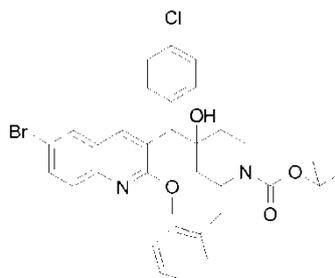


40 Se añadió peryodinano de Dess-Martin (27,3 ml, 13,1 mmol) a una solución de intermedio 39 (1,85 g, 6,55 mmol) en DCM (40 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en DCM, el precipitado se retiró

por filtración y el filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ , 90 g), de DCM 100/0 a DCM/MeOH 99/1. Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 0,9 g de intermedio 40.

## 5 Ejemplo A10

### Preparación de intermedios 41,42, 43 y 44



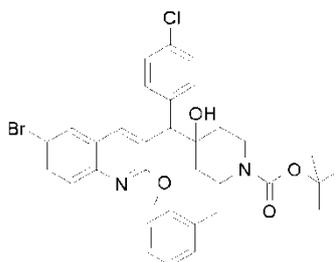
- 10 Intermedio 41 (2R),cis,(A)  
Intermedio 42 (2R),trans,(A)  
Intermedio 43 (2R),trans,(B)  
Intermedio 44 (2R),cis,(B)

15 Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (26,7 mmol; 16,7 ml) bajo un flujo de  $\text{N}_2$  a una solución de diisopropilamina (26,7 mmol; 3,8 ml) en THF (55 ml) a  $-20^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó 20 minutos a  $-20^\circ\text{C}$ , después se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió una solución de 6-bromo-3-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxi-quinolina (24,75 mmol, 9 g) en THF (90 ml), después se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Se añadió una solución de ácido (2R)-4-oxo-2-(fenilmetil)-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster (19,04 mmol; 5,51 g) en THF (55 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ , después se agitó durante 1 hora a  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadieron agua y EtOAc a  $-50^\circ\text{C}$ . La purificación del residuo (6,17 g) se realizó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-45  $\mu\text{m}$ , 450 g, Ciclo/EtOAc 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo respectivamente 3,45 g de fracción de intermedio 41 y 3,3 g de fracción F2 (mezcla).

25 La fracción F2 se purificó por SFC en una columna Chiralpak AD-HTM (5  $\mu\text{m}$  20 x 250 mm) con un caudal de 50 ml/minutos, manteniéndose la columna a una temperatura de  $35^\circ\text{C}$  y una presión de salida de 10 MPa (100 bar). La fase móvil es  $\text{CO}_2$  al 60% iPrOH al 40% e iPA al 0,3% (en metanol) en modo isocrático. Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo respectivamente 0,60 g de intermedio 42, 0,45 g de intermedio 43 y 2,25 g de intermedio 44.

## 30 Ejemplo A11

### Preparación de intermedios 45, 46 47 y 48



- 35 Intermedio 45 (2S),trans,(B)  
Intermedio 46 (2S),cis,(A)  
Intermedio 47 (2S),trans,(A)  
Intermedio 48 (2S),cis,(B)

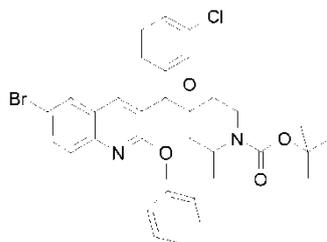
40 Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (9,19 mmol) bajo un flujo de  $\text{N}_2$  a una solución de diisopropilamina (9,19 mmol) en THF (19 ml) a  $-20^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó durante 20 minutos a  $-20^\circ\text{C}$  después se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió una solución de 6-bromo-3-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxi-quinolina en THF (30 ml), después se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Se añadió una solución de ácido (2S)-4-oxo-2-(fenilmetil)-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster (10 mmol) en THF (29 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ , después se agitó durante 1,5 horas a  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadieron agua y EtOAc a  $-50^\circ\text{C}$ . La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (6,1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

(SiO<sub>2</sub> 15-40 µm, eluyente: DCM: 100). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo respectivamente 1,0 g (18%) de intermedio 46 y 1,1 g de fracción F2 (mezcla de 3 isómeros).

5 F2 se purificó por SFC (Chiralpack AD-H, CO<sub>2</sub>/MeOH/iPrOH/IPA: 70/15/15/0,3). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo respectivamente 0,11 g (2%) de intermedio 45, 0,03 g de intermedio 46, 0,07 g (1,3%) de intermedio 47 y 0,55 g (10%) de intermedio 48.

#### Ejemplo A12

#### 10 Preparación de intermedios 49, 50 y 51



Intermedio 49 (2R), cis, (A)

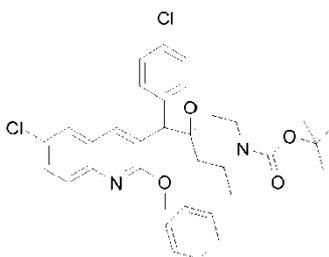
Intermedio 50 (2R), cis, (B)

15 Intermedio 51 mezcla de isómeros

Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (9,1 mmol) bajo un flujo de N<sub>2</sub> a una solución de diisopropilamina (9,1 mmol) en THF (20 ml) a -20°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -20°C, después se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución de 6-bromo-3-[(3-clorofenil)metil]-2-metoxi-quinolina (8,27 mmol) en THF (30 ml), después se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió una solución de ácido (2R)-4-oxo-2-(fenilmetil)-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster (8,27 mmol) en THF (25 ml) a -78°C, después se agitó durante 1 hora a -78°C. Se añadieron agua y EtOAc a -50°C. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Merck 200 g, SiO<sub>2</sub> 15-40 µm, eluyente: Ciclo/EtOAc: 85/15). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (3,15 g, 59%) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO<sub>2</sub> 15-40 µm, eluyente: DCM 100). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo respectivamente 1,1 g (20%) de intermedio 49, 0,5 g (9%) de intermedio 51 (mezcla de isómeros) y 1,0 g (19%) de intermedio 50.

#### 30 Ejemplo A13

#### Preparación de intermedios 52, 53, 54 y 55



35 Intermedio 52 (2R), trans, (B)-3

Intermedio 53 (2R), trans, (A)-1

Intermedio 54 (2R), cis, (A)-2

Intermedio 55 (2R), cis, (B)-4

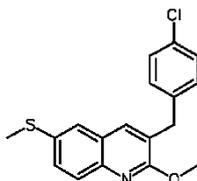
40 Se añadió lentamente BuLi 1,6 M en hexano (7,07 ml, 11,31 mmol) a -20°C bajo un flujo de N<sub>2</sub> a una solución de diisopropilamina (1,59 ml, 11,31 mmol) en THF (16 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos y después se enfrió a -70°C. Se añadió lentamente una solución de intermedio 2 (3 g, 9,43 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1,5 hora. Se añadió lentamente una solución de ácido (2R)-4-oxo-2-(fenilmetil)-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster (3,27 g, 11,31 mmol) en THF (33 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas, se hidrolizó a -30°C con agua enfriada en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (6,21 g) se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre SiOH irregular (20-45 µm, 450 g MATREX); fase móvil (Ciclo al 90% EtOAc al 10%). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, produciendo respectivamente 1300 mg de fracción F1 y 1300 mg de fracción F2.

F1 se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  250 x 20 mm); fase móvil (iPA al 0,3%;  $\text{CO}_2$  al 60% iPrOH al 40%). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, produciendo 150 mg de intermedio 53 y 1020 mg de intermedio 54.

F2 se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (Chiralpak AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 x 20 mm); fase móvil (iPA al 0,3%;  $\text{CO}_2$  al 70% iPrOH al 30%) produciendo 120 mg de intermedio 52 y 800 mg de intermedio 55.

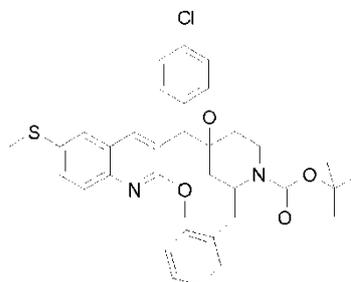
#### Ejemplo A14

##### a) Preparación de intermedio 56



Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (66,2 mmol, 41,3 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$  a una solución de 6-bromo-3-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxi-quinolina (55,1 mmol; 20 g) en THF (135 ml) a  $-70^\circ\text{C}$ , después la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió una solución de disulfuro de metilo (137,8 mmol; 12,4 ml) en THF (15 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ , después la mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla. La capa orgánica se extrajo, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó. El residuo cristalizó después de un periodo de reposo y se recogió en DIPE, se retiró por filtración y se secó (vacío  $60^\circ\text{C}$ ), produciendo 11,23 g de intermedio 56. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ , 450 g, DCM/Ciclo 30/70). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 5,45 g de intermedio 56.

##### b) Preparación de intermedios 57 y 58



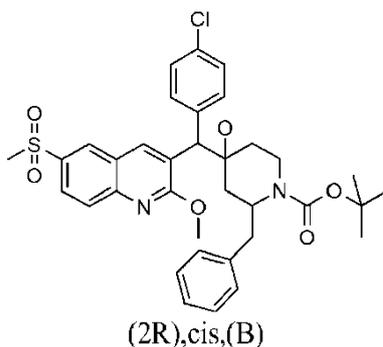
Intermedio 57 (2R),cis,(B)-3  
Intermedio 58 (2R),cis,(A)-1

La siguiente reacción se realizó dos veces: se añadió lentamente BuLi 1,6 M en hexano (23 ml, 8,37 mmol) a  $-20^\circ\text{C}$  bajo un flujo de  $\text{N}_2$  a una solución de diisopropilamina (1,17 ml, 8,37 mmol) en THF (12 ml). La mezcla se agitó a  $-20^\circ\text{C}$  durante 20 minutos, después se enfrió a  $-70^\circ\text{C}$ . Una solución de intermedio 56 (2,3 g, 6,97 mmol) en THF (23 ml). La mezcla se agitó a  $-70^\circ\text{C}$  durante 1,5 hora. Se añadió lentamente una solución de ácido (2R)-4-oxo-2-(fenilmetil)-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster (3,03 g, 10,46 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a  $-70^\circ\text{C}$  durante 2 horas, se hidrolizó a  $-30^\circ\text{C}$  con agua enfriada en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó.

El residuo se purificó por cromatografía de fase normal sobre SiOH irregular (20-45  $\mu\text{m}$  450 g MATREX); fase móvil (90% de Ciclo, 10% de EtOAc), produciendo respectivamente fracción F1 que comprende 0,73 g de intermedio 58, fracción F2 que comprende una mezcla de isómeros y fracción F3 que comprende material de ácido (2R)-4-oxo-2-(fenilmetil)-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster.

La fracción F2 se purificó por SFC quiral en Chiralpak AD-H (5  $\mu\text{m}$  250 x 20 mm); fase móvil (0,3% de iPA, 65% de  $\text{CO}_2$ , 35% de EtOH), produciendo respectivamente fracción F2/1 que comprende 280 mg del isómero (2R),trans,(A)-2, fracción F2/2 que comprende 980 mg (11,4%) de intermedio 57 y fracción F2/3 que comprende 370 mg del isómero (2R),trans,(B)-4.

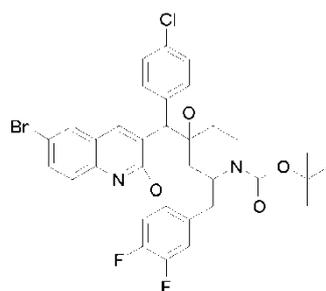
##### c) Preparación de intermedio 59



- 5 Una mezcla de intermedio 57 (0,98 g, 1,58 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,17 g, 4,75 mmol) en DCM (20 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de  $K_2CO_3$  y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 1,02 g (99,0%) de intermedio 59.

10 Ejemplo A15

Preparación de intermedios 60, 61 y 62



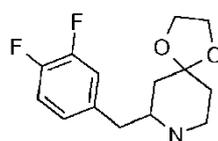
- 15 Intermedio 60 (2R),cis,(B)  
Intermedio 61 (2R),cis,(A)  
Intermedio 62 (2R),trans,(A)

- 20 Se añadió lentamente BuLi 1,6 M en hexano (5,17 ml, 8,27 mmol) a  $-20^\circ C$  bajo un flujo de  $N_2$  a una solución de diisopropilamina (1,16 ml, 8,27 mmol) en THF (12 ml). La mezcla se agitó a  $-20^\circ C$  durante 20 minutos, después se enfrió hasta  $-70^\circ C$ . Se añadió lentamente una solución de intermedio 66 (2,5 g, 6,89 mmol) en THF (25 ml). La mezcla se agitó a  $-70^\circ C$  durante 1,5 horas. Se añadió lentamente una solución de 6-bromo-3-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxi-quinolina (2,47 g, 7,58 mmol) en THF (25 ml). La mezcla se agitó a  $-70^\circ C$  durante 2 horas, se hidrolizó a  $-30^\circ C$  con agua enfriada en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (4,15 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40  $\mu m$ , 450 g), Ciclo/EtOAc, 80/20. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo respectivamente 1,18 g de fracción F1 y 1,04 g de intermedio 62.

- 30 F1 se purificó por SFC (eluyente: MeOH/ $CO_2$ /iPA, 30/70/0,3, Chiralpack AD-H). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo respectivamente 100 mg de intermedio 61 y 730 mg de intermedio 60.

Ejemplo A16

- 35 a) Preparación de intermedios 63 y 64



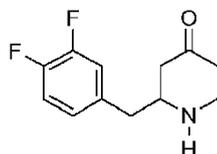
- Intermedio 63 (R)  
Intermedio 64 (S)

40

Una mezcla de 7-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano (0,657 mol) en MeOH (200 ml) se concentró a 60°C y el residuo resultante (177 g) se separó en enantiómeros por separación quiral (Chiralpak AD, eluyente: heptano/EtOH 30/70). Se recogieron dos fracciones de producto y los disolventes se evaporaron, produciendo respectivamente 80,0 g (90%) de intermedio 63 (R) y 84 g (95%) de intermedio 64 (S).

5

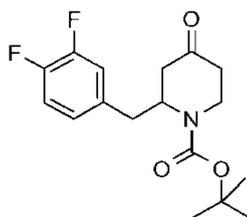
b) Preparación de intermedio 65



(R)

10 El intermedio 63 (11 mmol) en HCl 6 N (30 ml) se agitó a 75°C durante una noche. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente y se vertió en vidrio. La solución se basificó con NaOH (30%) (por partes). La mezcla se extrajo con DCM, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida, produciendo 3,6 g (96%) de intermedio 65.

15 c) Preparación de intermedio 66

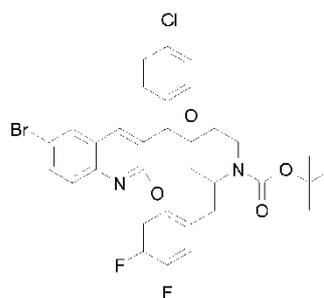


(R)

20 A una solución de intermedio 65 (3,7 g, 16,43 mmol) en THF (164 ml) se añadió trietilamina (2,29 ml, 16,43 mmol), después dicarbonato de di-terc-butilo (3,59 g, 16,43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 5,3 g (99,2%) de intermedio 66.

Ejemplo A17

25 Preparación de intermedios 67 y 68



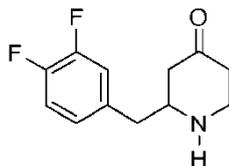
Intermedio 67 (2S),cis,(A)

Intermedio 68 (2S),cis,(B)

30 Se añadió lentamente BuLi 1,6 M en hexano (5,17 ml, 8,27 mmol) a -20°C bajo un flujo de N<sub>2</sub> a una solución de diisopropilamina (1,16 ml, 8,27 mmol) en THF (12 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos y después se enfrió a -70°C. Se añadió lentamente una solución de 6-bromo-3-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxi-quinolina (2,5 g, 6,89 mmol) en THF (25 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1,5 hora. Se añadió lentamente una solución de intermedio 70 (S) (2,47 g, 7,58 mmol) en THF (25 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas, se hidrolizó a -30°C con agua enfriada en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (4,6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: Ciclo/EtOAc, 95/5, 15-40 μm, 450 g). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad

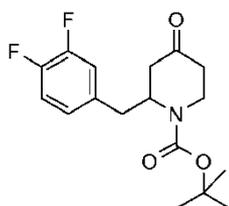
35 produciendo respectivamente 310 mg de intermedio 67 y 720 mg de intermedio 68.

40

Ejemplo A18a) Preparación de intermedio 69

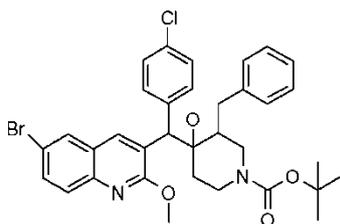
(S)

El intermedio 64 (11 mmol) en HCl 6 N (30 ml) se agitó a 75°C durante una noche. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente y se vertió en vidrio. La solución se basificó con NaOH (30%) (por partes). La mezcla se extrajo con DCM, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida, produciendo 4,32 g (99%) de intermedio 69.

b) Preparación de intermedio 70

(S)

A una solución de intermedio 69 (4,32 g, 19,18 mmol) en THF (192 ml) se le añadió trietilamina (2,67 ml, 19,18 mmol), después dicarbonato de di-terc-butilo (4,19 g, 19,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 6,1 g (97,8%) de intermedio 70.

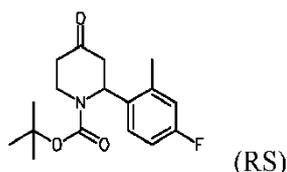
Ejemplo A19Preparación de intermedios 71 y 72

Intermedio 71 (3R\*), (A)

Intermedio 72 mezcla de 3 isómeros

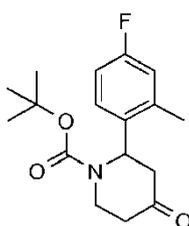
Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (0,829 mmol) bajo un flujo de N<sub>2</sub> a una solución de diisopropilamina (0,829 mmol) en THF (1 ml) a -20°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -20°C, y después se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución de 6-bromo-3-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxi-quinolina (0,691 mmol) en THF (2 ml), después se agitó a -78°C durante 2 horas. Se añadió una solución de ácido (3R)-4-oxo-3-(fenilmetil)-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster (0,691 mmol) en THF (2 ml) a -78°C, después se agitó durante 2 horas a -78°C. Se añadieron agua y EtOAc a -78°C. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (0,45 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kromasil 10 µm, eluyente: Ciclo/EtOAc: 90/10). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo respectivamente 43 mg (9,5%) de intermedio 71 y 80 mg (17,8%) de intermedio 72 [mezcla de 3 isómeros].

Ejemplo A20a) Preparación de intermedio 73



Ácido 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-4-oxo-1(2H)-piridinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster (21 g, 68,774 mmol) en EtOAc (400 ml) se hidrogenó a una presión de 0,10 MPa (1 bar) de H<sub>2</sub> con Pd al 10% (3 g) como catalizador. El catalizador se filtró a través de una capa de celite y después se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó. El residuo (22,9 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 µm, 400 g, Ciclo/EtOAc: 90/10 a 85/15). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 17,4 g (82%) de intermedio 73.

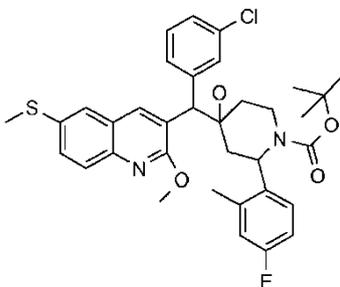
10 b) Preparación de intermedios 74 y 75



Intermedio 74 (R)  
Intermedio 75 (S)

El intermedio 73 (84 g, 273,291 mmol) se purificó por cromatografía sobre Chiralpak ADTM (20 µm, 450 g) con un caudal de 80 ml/min. La fase móvil es hepteno/isopropanol 98,5/1,5. Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 41 g de intermedio 74 y 41,1 g de intermedio 75.

20 c) Preparación de intermedios 76, 77, 78 y 79

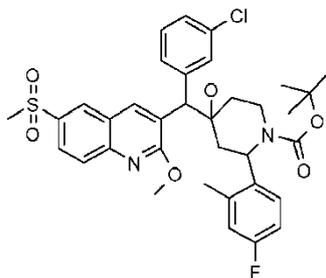


Intermedio 76 (2S),trans,(A)  
Intermedio 77 (2S),trans,(B)  
Intermedio 78 (2S),cis,(A)  
Intermedio 79 (2S),cis,(B)

Se añadió lentamente BuLi 1,6 M en hexano (13,6 ml, 21,7 mmol) a -20°C bajo un flujo de N<sub>2</sub> a una solución de diisopropilamina (3,05 ml, 21,7 mmol) en THF (31 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos y después se enfrió a -70°C. Se añadió lentamente una solución de intermedio 81 (5,5 g, 16,67 mmol) en THF (55 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1,5 horas. Se añadió lentamente una solución de intermedio 75 (6,15 g, 20,01 mmol) en THF (61 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas, se hidrolizó a -30°C con agua enfriada en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 µm, 450 g, Ciclo/EtOAc: 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 2,15 g de intermedio 76 y 1,73 g de fracción F3.

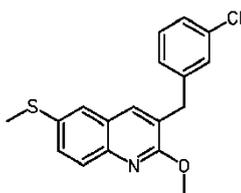
La purificación de la fracción F3 se realizó por SFC en una columna Chiralpak AD-H (5 µm, 21 x 250 mm) con un caudal de 50 ml/min, manteniéndose la columna a una temperatura de 35°C y una presión de salida de 10 MPa (100 bar). La fase móvil fue CO<sub>2</sub> al 85% iPrOH al 15% e iPA al 0,3% (en metanol) en modo isocrático. Las fracciones puras deseadas se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo respectivamente 355 mg de intermedio 78, 411 mg de intermedio 77 y 250 mg de intermedio 79.

## d) Preparación de intermedio 80

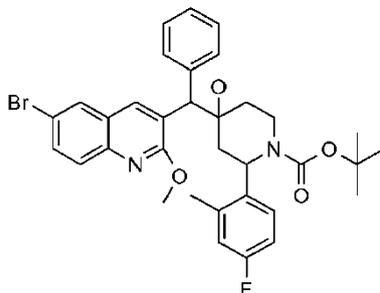


(2S),cis,(B)

- 5 Una solución de intermedio 79 (0,25 g, 0,39 mmol) y ácido 3-cloroperbenzoico (0,29 g, 1,18 mmol) en DCM (2,5 ml) se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de  $K_2CO_3$  y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad produciendo 255 mg (97,1%) de intermedio 80.

10 Ejemplo A21Preparación de intermedio 81

- 15 Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (20,7 ml, 33,09 mmol) a una solución de 6-bromo-3-[(3-clorofenil)metil]-2-metoxi-quinolina (10 g, 27,57 mmol) en THF (100 ml) a  $-70^\circ C$  bajo un flujo de  $N_2$  y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Después, se añadió lentamente una solución de disulfuro de metilo (6,21 ml, 68,94 mmol) en THF (30 ml) a  $-70^\circ C$  y la mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadieron agua y EtOAc a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en DIPE y el precipitado se retiró por filtración, produciendo 6,4 g (70%) de intermedio 81.

25 Ejemplo A22Preparación de intermedios 82, 83 y 84

Intermedio 82 (2R),trans,(A)

Intermedio 83 (2R),trans,(B)

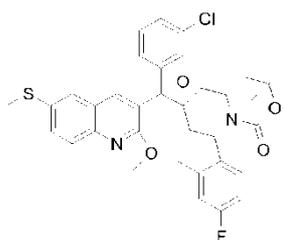
Intermedio 84 (2R),cis,(A)

- 30
- 35 Se añadió lentamente BuLi 1,6 M en hexano (6,9 ml, 11,09 mmol) a  $-20^\circ C$  bajo un flujo de  $N_2$  a una solución de diisopropilamina (1,6 ml, 11,1 mmol) en THF (16 ml). La mezcla se agitó a  $-20^\circ C$  durante 20 minutos y después se enfrió hasta  $-70^\circ C$ . Se añadió lentamente una solución de 6-bromo-2-metoxi-3-(fenilmetil)-quinolina (2,8 g, 8,53 mmol) en THF (28 ml). La mezcla se agitó a  $-70^\circ C$  durante 1,5 horas. Se añadió lentamente una solución de ácido (2R)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-oxo-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetil-etil éster (3,15 g, 10,24 mmol) en THF (31 ml). La mezcla se agitó a  $-70^\circ C$  durante 2 horas, se hidrolizó a  $-30^\circ C$  con agua enfriada en hielo y se extrajo con EtOAc.

La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (6,39 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ , 450 g, Ciclo/EtOAc 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad produciendo respectivamente las fracciones F1 (2,64 g), F2 (0,125 g) y F3 (0,174 g). La purificación de F1 se realizó por SFC en una columna Chiralpak AD-HTM (5  $\mu\text{m}$  20 x 250 mm) con un caudal de 50 ml/minutos, manteniéndose la columna a una temperatura de 35°C y una presión de salida de 10 MPa (100 bar). La fase móvil fue  $\text{CO}_2$  al 75% etanol al 25% e iPA al 0,3% (en metanol) en modo isocrático. Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo respectivamente 1,393 g de intermedio 82, 514 mg de intermedio 83 y 192 mg de intermedio 84.

## 10 Ejemplo A23

### a) Preparación de intermedio 86



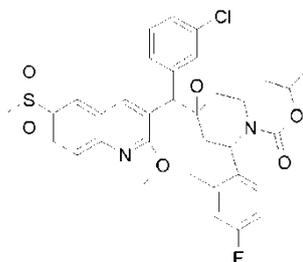
15 Mezcla de 4 isómeros

Se añadió lentamente BuLi 1,6 M en hexano (13,6 ml, 21,7 mmol) a -20°C bajo un flujo de  $\text{N}_2$  a una solución de diisopropilamina (3,05 ml, 21 mmol) en THF (31 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos y se enfrió hasta -70°C. Se añadió lentamente una solución de intermedio 81 (5,5 g, 16,7 mmol) en THF (55 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1,5 horas. Se añadió lentamente una solución de intermedio 74 (6,15 g, 20 mmol) en THF (61 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas, se hidrolizó a -30°C con agua enfriada en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (12 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ , 450 g, Ciclo/EtOAc 98/2). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad produciendo 7,87 g (74%) de intermedio 86.

20

25

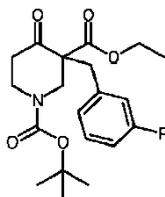
### b) Preparación de intermedio 87



30 Una solución de intermedio 86 (5,8 g, 9,1 mmol) y ácido 3-cloro-bencenocarboxílico (6,73 g, 27,31 mmol) en DCM (58 ml) se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 6,07 g de intermedio 87.

## 35 Ejemplo A24

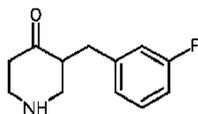
### a) Preparación de intermedio 88



40 Se añadió por partes NaH al 60% en aceite (0,62 g, 15,48 mmol) a una solución de ácido 1,3-(4-oxo-piperidina)-dicarboxílico, 1-(1,1-dimetiletil)3-etil éster (2 g, 7,37 mmol) suspendido en THF (20 ml) enfriado a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora

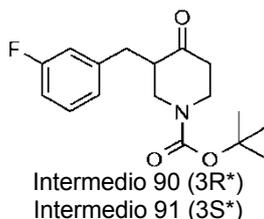
adicional. Se añadió 3-fluorobencilbromuro (1,36 ml, 11,06 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y después EtOAc. La capa orgánica se extrajo, se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo (2,78 g) se purificó por fase normal en SiOH irregular (15-40  $\mu m$ , 300 g); fase móvil (85% de heptano, 15% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 1 g (35,7%) de intermedio 88.

b) Preparación de intermedio 89



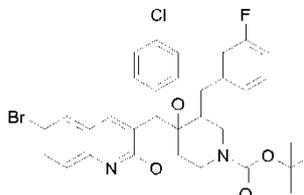
Una solución de intermedio 88 (1 g, 2,64 mmol) en HCl 6 N (8 ml) y MeOH (1,5 ml) se calentó hasta temperatura de reflujo con agitación durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se basificó a pH 10 con NaOH 6 N (2,5 ml) y se extrajo con DCM (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron, se añadieron HCl 6 N (8 ml) y MeOH (1,5 ml) al residuo y la mezcla resultante después se calentó hasta temperatura de reflujo y agitando durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se basificó a pH 10 con NaOH 6 N (2,5 ml) y se extrajo con DCM (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron, produciendo 260 mg (47,6%) de intermedio 89.

c) Preparación de intermedios 90 y 91



Una solución de intermedio 89 (10,4 g, 42,7 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (9,31 g, 42,7 mmol) y trietilamina (11,9 ml, 85,3 mmol) en THF (100 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (13,1 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-45  $\mu m$ , 450 g, Ciclo/EtOAc 80/20) Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (12 g) se purificó por SFC en una columna Chiralpak AD-HTM (5  $\mu m$  20 x 250 mm) con un caudal de 50 ml/min, la columna se mantuvo a una temperatura de 35°C y una presión de salida de 10 MPa (100 bar). La fase móvil fue  $CO_2$  al 95% metanol al 5% e isopropilamina al 0,3% (en metanol) en modo isocrático. Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 4,8 g (35,6%) de intermedio 90 y 5,2 g (39,6%) de intermedio 91.

d) Preparación de intermedios 92 y 93



Intermedio 92 (3R\*), (B)-2  
Intermedio 93 (3R\*), (A)-1

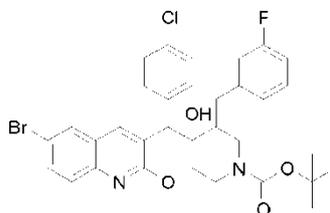
Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (4,14 ml, 6,62 mmol) bajo un flujo de  $N_2$  a una solución de diisopropilamina (0,93 ml, 6,62 mmol) en THF (10 ml) a -20°C. La mezcla se agitó 20 minutos a -20°C, después se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución de 6-bromo-3-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxi-quinolina (2 g, 5,52 mmol) en THF (20 ml), después se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió una solución de intermedio 90 (2 g, 6,62 mmol) en THF (20 ml) a -78°C, después se agitó durante 2 horas a -78°C. Se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad.

El residuo (4,2 g) se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular (20-45  $\mu m$  450 g, MATREX); fase móvil (DCM al 80%/Ciclo al 20%). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó,

produciendo respectivamente 950 mg de intermedio 93 y 1500 mg de intermedio 92.

#### Ejemplo A25

##### 5 a) Preparación de intermedios 94 y 95



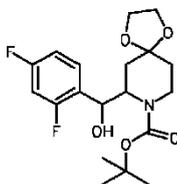
Intermedio 94 (3S\*), (A)-1  
Intermedio 95 (3S\*), (B)-2

10 Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (4,14 ml, 6,62 mmol) bajo un flujo de N<sub>2</sub> a una solución de diisopropilamina (0,93 ml, 6,62 mmol) en THF (10 ml) a -20°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -20°C, después se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución de 6-bromo-3-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxi-quinolina (2 g, 5,52 mmol) en THF (20 ml), después se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió una solución de intermedio 91 (2 g, 6,62 mmol) en THF (20 ml) a -78°C, después se agitó durante 1 hora a -78°C. Se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (4,3 g) se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre SiOH irregular (20-45 μm 450 g MATREX); fase móvil (DCM al 80%/Ciclo al 20%). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, produciendo respectivamente 820 mg de intermedio 94 y 1,6 g de intermedio 95.

20

#### Ejemplo A26

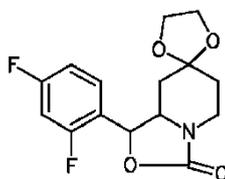
##### a) Preparación de intermedio 96



25 Se añadió gota a gota BuLi 1,3 M en Ciclo (70 ml, 91 mmol) a una solución de 4,4-(etilenodioxo)-1-terc-butoxicarbonilpiperidina (17 g, 70 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (10,5 ml, 100 mmol) en éter dietílico (110 ml) a -70°C y la mezcla se agitó a -70°C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 horas. Se añadió una solución de 2,4-difluorobenzaldehído (8,4 ml, 77 mmol) en éter dietílico (15 ml) a una tasa tal que la temperatura permaneció por debajo de -60°C. La mezcla se agitó durante 3 horas a -70°C. Se añadió solución acuosa al 10% de NH<sub>4</sub>Cl (130 ml), después se añadió EtOAc y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando Ciclo/EtOAc 70/30 como eluyente. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 9,3 g de intermedio 96.

35

##### b) Preparación de intermedio 97



40 Una mezcla de intermedio 96 (6,7 g, 17,4 mmol) y terc-butóxido potásico (0,2 g, 1,74 mmol) en iPrOH (20 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y el residuo se extrajo con DCM, se decantó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando Ciclo/EtOAc 70/30 como eluyente. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 4,4 g (81,3%) de intermedio 97.

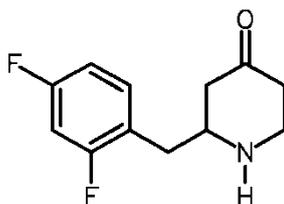
45

##### c) Preparación de intermedio 98



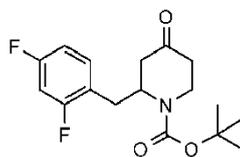
5 Una solución de intermedio 97 (7,5 g, 24,1 mmol) en MeOH (150 ml) se hidrogenó (0,3 MPa (3 bar)) a 50°C con Pd/C al 10% (2 g) como catalizador durante 12 horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0,1 como eluyente. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 1,5 g (23,1%) de intermedio 98.

10 d) Preparación de intermedio 99



15 El intermedio 98 (4,2 g, 15,6 mmol) en HCl 6 N (80 ml) se agitó a reflujo durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo, se basificó y se saturó con solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a sequedad, produciendo 3,5 g (99,6%) de intermedio 99.

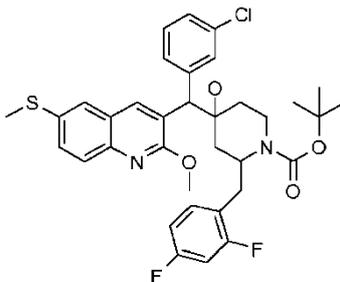
20 e) Preparación de intermedios 100 y 101



Intermedio 100 (R)\*  
Intermedio 101 (S)\*

25 Una solución de intermedio 99 (3,5 g, 15,5 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (3,4 g, 15,5 mmol) y trietilamina (2,2 ml, 15,5 mmol) en THF (50 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 x 20 mm); fase móvil (iPA al 0%; CO<sub>2</sub> al 90% MeOH al 10%). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, produciendo 2900 mg de intermedio 100 y 2700 mg de intermedio 101.

30 f) Preparación de intermedio 102 y 103



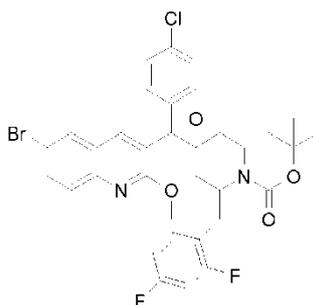
Intermedio 102 (2S\*),cis,(A)-1  
Intermedio 103 (2S\*),cis,(B)-2

35 Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (6,1 mmol; 3,85 ml) bajo un flujo de N<sub>2</sub> a una solución de diisopropilamina (6,1 mmol; 0,90 ml) en THF (15 ml) a -20°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -20°C, después se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución de intermedio 81 (5,12 mmol, 1,7 g) en THF (30 ml), después

se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Se añadió una solución de intermedio 101 (6,14 mmol; 2 g) en THF (30 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  después se agitó durante 1 hora a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadieron agua y EtOAc a  $-70^{\circ}\text{C}$ . La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Ciclo/EtOAc: 90/10). La mezcla pura se recogió y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (Chiracel OD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm); fase móvil (iPA al 0%;  $\text{CO}_2$  al 70% MeOH al 30%), produciendo respectivamente 95 mg de fracción F1 que comprende los isómeros (2S\*),trans,(A)-3 y (2S\*),trans,(B)-4, fracción F2 que comprende 500 mg de intermedio 102 y fracción F3 que comprende 730 mg de intermedio 103.

#### 10 Ejemplo A27

##### Preparación de intermedios 104, 105, 106 y 107

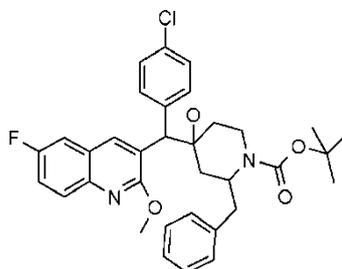


- 15 Intermedio 104 (2R\*),trans,(A)1  
 Intermedio 105 (2R\*),trans,(B)-2  
 Intermedio 106 (2R\*),cis,(A)-3  
 Intermedio 107 (2R\*),cis,(B)-4

20 Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (6,1 mmol; 3,85 ml) bajo un flujo de  $\text{N}_2$  a una solución de diisopropilamina (6,1 mmol, 0,90 ml) en THF (15 ml) a  $-20^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó durante 20 minutos a  $-20^{\circ}\text{C}$  después se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió una solución de 6-bromo-3-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxi-quinolina (5,12 mmol, 1,86 g) en THF (30 ml), después se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Se añadió una solución de intermedio 100 (6,14 mmol, 2 g) en THF (30 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , después se agitó durante 1 hora a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadieron agua y EtOAc a  $-70^{\circ}\text{C}$ . La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Ciclo/EtOAc 90/10). La mezcla pura se recogió y se evaporó a sequedad. El residuo (1,7 g) se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm); fase móvil (iPA al 0%;  $\text{CO}_2$  al 70% EtOH al 15% iPrOH al 15%), produciendo 38 mg de intermedio 104, 18 mg de intermedio 105, 670 mg de intermedio 106 y 460 mg de intermedio 107.

#### 30 Ejemplo A28

##### Preparación de intermedio 108

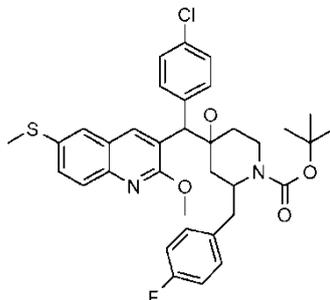


- 35 Mezcla de isómeros R

40 Se añadió lentamente BuLi 1,6 M en hexano (3,76 ml, 6 mmol) a  $-20^{\circ}\text{C}$  bajo un flujo de  $\text{N}_2$  a una solución de diisopropilamina (0,84 ml, 6 mmol) en THF (9 ml). La mezcla se agitó a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos y después se enfrió a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Se añadió lentamente una solución de intermedio 37 (1,5 g, 4,9 mmol) en THF (15 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 hora. Se añadió lentamente una solución de ácido (2R)-4-oxo-2-(fenilmetil)-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetil éster (1,85 g, 6 mmol) en THF (19 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas, se hidrolizó a  $-30^{\circ}\text{C}$  con agua enfriada en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ , 90 g, Ciclo/EtOAc, 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 1,3 g de intermedio 108.

Ejemplo A29a) Preparación de intermedio 109

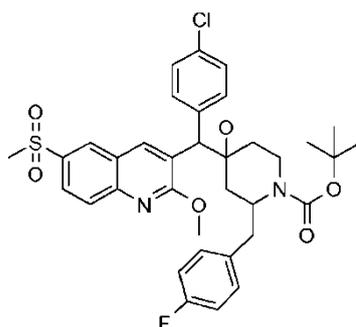
5



Mezcla de isómeros

10 Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (7,28 mmol; 4,6 ml) bajo un flujo de N<sub>2</sub> a una solución de diisopropilamina (7,28 mmol; 1,02 ml) en THF (10 ml) a -20°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -20°C, después se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución de intermedio 56 (6,07 mmol, 2 g) en THF (20 ml), después se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió una solución de intermedio 117 (7,28 mmol, 2,24 g) en THF (20 ml) a -78°C, después se agitó durante 1 hora a -78°C. Se añadieron agua y EtOAc a -70°C. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 90 g, Ciclo/EtOAc 80/20). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo 2,3 g de intermedio 109.

15

b) Preparación de intermedio 110

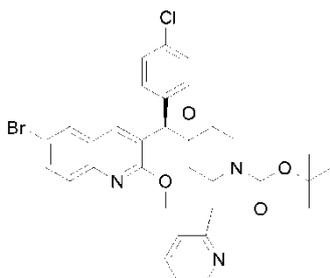
20

25 Una mezcla de intermedio 109 (2,3 g, 3,609 mmol) y ácido 3-cloro-bencenocarboxílico (1,87 g, 10,9 mmol) en DCM (100 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 2,6 g de intermedio 110.

25

Ejemplo A30Preparación de intermedios 111 y 112

30

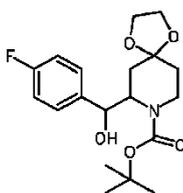


Intermedio 111 (2R\*),cis,(A)-1  
Intermedio 112 (2R\*),cis,(B)-2

Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (1,37 ml, 2,19 mmol) bajo un flujo de N<sub>2</sub> a una solución de diisopropilamina (0,31 ml, 2,19 mmol) en THF (3 ml) a -20°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -20°C, después se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución de 6-bromo-3-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxi-quinolina (0,79 g, 2,19 mmol) en THF (8 ml), después se agitó a -78°C durante 40 minutos. Se añadió una solución de intermedio 123 (0,53 g, 1,83 mmol) en THF (5 ml) a -78°C, después se agitó durante 40 minutos a -78°C. Se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (1,3 g) se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 15-40 μm 300 g MERCK); fase móvil (Ciclo al 80% EtOAc al 20%). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, produciendo respectivamente 0,29 g de intermedio 111 y 0,35 g de intermedio 112.

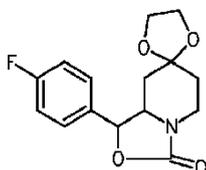
#### Ejemplo A31

##### a) Preparación de intermedio 113



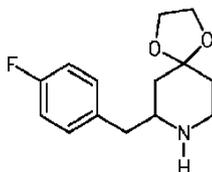
Se añadió gota a gota BuLi 1,3 M en Ciclo (70 ml, 91 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub> a una solución de 4,4-(etilenodioxi)-1-terc-butoxicarbonilpiperidina (17 g, 70 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (10,5 ml, 70 mmol) en éter dietílico (110 ml) a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas. Se añadió una solución de 4-fluorobenzaldehído (7,4 ml, 77 mmol) en éter dietílico (15 ml) a una tasa tal que la temperatura permaneció por debajo de -60°C y después la mezcla se agitó durante 3 horas a -70°C. Se añadió solución acuosa al 10% de NH<sub>4</sub>Cl (130 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se retiró por filtración y se secó (60°C, vacío). El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 20-45 μm 450 g MATREX); fase móvil (Ciclo al 60% EtOAc al 40%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 11 g de intermedio 113.

##### b) Preparación de intermedio 114



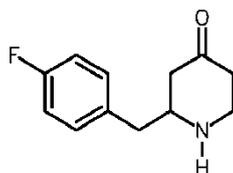
Una mezcla de intermedio 113 (12,9 g, 35,11 mmol) y terc-butóxido potásico (0,394 g, 3,511 mmol) en iPrOH (80 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 2 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión resultante se enfrió hasta 0°C, se agitó durante 30 minutos y se retiró por filtración. El precipitado se lavó con iPrOH frío (20 ml) y se secó (50°C, vacío). El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice SiO<sub>2</sub> (15-40 μm, 450 g) Ciclo/EtOAc 60/40. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 2 g de intermedio 114.

##### c) Preparación de intermedio 115



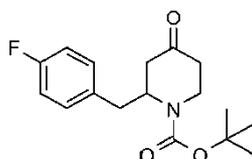
Una solución de intermedio 114 (8,5 g, 37,17 mmol) en MeOH (120 ml) se hidrogenó (0,3 MPa (3 bar)) a 50°C con Pd/C al 10% seco (3 g) como catalizador durante 4 horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó, produciendo 7,1 g (97,5%) de intermedio 115.

##### d) Preparación de intermedio 116



5 El intermedio 115 (18,3 mmol) en HCl 6 N (50 ml) se agitó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo y se basificó con solución acuosa al 10% de  $K_2CO_3$ . La mezcla se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó a sequedad, produciendo 9,4 g (82,6%) de intermedio 116.

e) Preparación de intermedios 117 y 118



10

Intermedio 117 (2R\*)  
Intermedio 118 (2S\*)

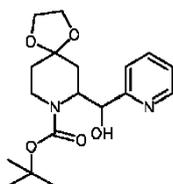
15 Una solución de intermedio 116 (7,5 g, 36,19 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (7,9 g, 36,19 mmol) y trietilamina (5,03 ml, 36,19 mmol) en THF (85 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (14,7 g) se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre SiOH irregular 20-45  $\mu m$ , 1000 g MATREX; fase móvil (Ciclo al 70% EtOAc al 30%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (12,4 g) se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (Chiralpak AD-H, 5  $\mu m$ , 250 x 20 mm); fase móvil (iPA al 0%;  $CO_2$  al 90% MeOH al 10%). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, produciendo 5,2 g (37,3%) de intermedio 117 y 5,4 g (38,7%) de intermedio 118.

20

Ejemplo A32

25

a) Preparación de intermedio 119

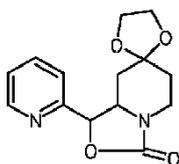


30 Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (8,29 ml, 13,3 mmol) a una solución de 2-bromopiridina (1,26 ml, 13,3 mmol) en éter dietílico (15 ml) a  $-78^\circ C$  bajo un flujo de  $N_2$ , después la mezcla se agitó 45 minutos a  $-78^\circ C$ . Se añadió gota a gota una solución de ácido 7-formil-1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano-8-carboxílico, 1,1-dimetiletil éster (3 g, 11,1 mmol) en éter dietílico (30 ml), después la mezcla se agitó a  $-78^\circ C$  durante 4 horas. Se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40  $\mu m$ , 200 g), DCM/MeOH/ $NH_4OH$ : 97/3/0,1. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 1,4 g de intermedio 119.

35

b) Preparación de intermedio 120

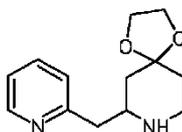
40



45 Una mezcla de intermedio 119 (1,1 g, 3,14 mmol) y terc-butóxido potásico (0,035 g, 0,314 mmol) en iPrOH (4 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre

MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 0,74 g (85,3%) de intermedio 120.

c) Preparación de intermedio 121

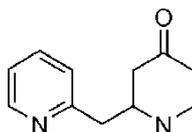


5

Una solución de intermedio 120 (0,74 g, 2,68 mmol) en MeOH (10 ml) se hidrogenó (0,3 MPa (3 bar)) a 50°C con Pd/C al 10% seco (0,1 g) como catalizador durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó, produciendo 0,52 g (82,9%) de intermedio 121.

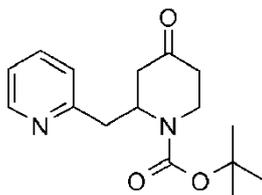
10

d) Preparación de intermedio 122



El intermedio 121 (1,15 g, 4,91 mmol) en HCl 6 N (10 ml) se agitó a 100°C durante 5 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió en NaOH 3 N y se extrajo con DCM (tres veces). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 0,6 g (67,1%) de intermedio 122.

e) Preparación de intermedios 123 y 124

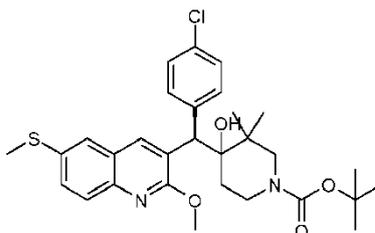


Una solución de intermedio 122 (0,6 g, 3,15 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (0,69 g, 3,15 mmol) y trietilamina (0,44 ml, 3,15 mmol) en THF (10 ml) se mantuvo durante una noche a temperatura ambiente, después la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad.

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 μm, 30 g), DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 97/3/0,1. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (0,45 g) se combinó con una fracción preparada de forma similar y después se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (Chiralpak AD-H, 5 μm 250 x 20 mm); fase móvil (CO<sub>2</sub> al 90% MeOH al 10%). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, produciendo 533 mg de intermedio 123 y 506 mg de intermedio 124.

35 Ejemplo A33

Preparación de intermedio 125 y 126



40

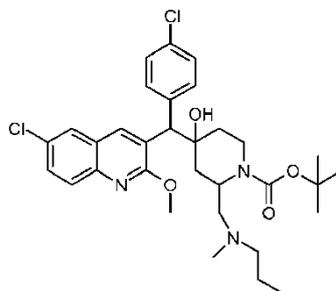
Intermedio 125 (A)  
Intermedio 126 (B)

Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (3,41 ml, 5,46 mmol) bajo un flujo de N<sub>2</sub> a una solución de diisopropilamina (0,767 ml, 5,46 mmol) en THF (8 ml) a -20°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -20°C,

después se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió una solución de intermedio 56 (1,5 g, 4,55 mmol) en THF (15 ml), después se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Se añadió una solución de ácido 3,3-dimetil-4-oxo-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster (1,24 g, 5,46 mmol) en THF (12 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , después se agitó durante 2 horas a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (2,8 g) se purificó por fase normal en SiOH irregular 15-40  $\mu\text{m}$  300 g Merck, fase móvil (85% de Ciclo, 15% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (2 g) se purificó por SFC quiral en Chiralpak AD-H (5  $\mu\text{m}$  250 x 20 mm); fase móvil (iPA al 0,3%, 70% de  $\text{CO}_2$ , 30% de EtOH). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, produciendo 0,58 g (22,9%) de intermedio 125 y 0,87 g (34,3%) de intermedio 126.

#### Ejemplo A34

##### Preparación de intermedio 127

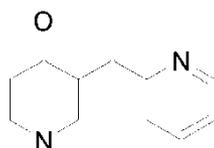


Mezcla (2R\*), isómeros cis

Una solución de intermedio 26 (0,917 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (1,833 mmol) y *N*-metilpropilamina (1,833 mmol) en THF (10 ml) y ácido acético (2,75 mmol) se agitó durante 4 horas. Se añadieron solución acuosa al 10% de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 0,49 g (88,7%) de intermedio 127.

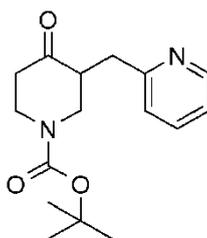
#### Ejemplo A35

##### a) Preparación de intermedio 128



Una solución de ácido 4-oxo-3-(2-piridinilmetil)-1,3-piperidinacarboxílico, 1-(1,1-dimetiletil)3-etil éster (13 g, 35,869 mmol) en HCl 6 N (88 ml) y MeOH (15 ml) se calentó hasta temperatura de reflujo con agitación durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se basificó a pH 10 con NaOH 6 N (2,5 ml) y se extrajo con DCM (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron, produciendo 4,52 g de intermedio 128.

##### b) Preparación de intermedios 129 y 130

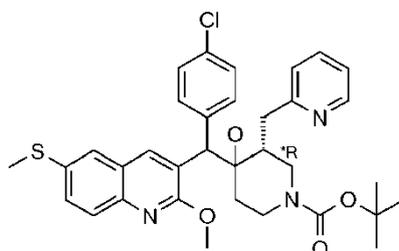


Intermedio 129 R\*  
Intermedio 130 S\*

Se añadieron trietilamina (6,61 ml, 47,52 mmol) y después dicarbonato de di-terc-butilo (5,2 g, 23,8 mmol) a una solución de intermedio 128 (4,52 g, 23,76 mmol) en THF (60 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó

con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (6,8 g) se purificó por fase normal en SiOH irregular (15-40  $\mu\text{m}$ , 300 g Merck); fase móvil (90% de  $\text{CO}_2$ , 10% de (MeOH al 50% iPrOH al 50%)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por SFC quiral en Chiralpak AD; fase móvil (90% de  $\text{CO}_2$ , 5% de MeOH, 5% de iPrOH, 0,3% de iPa). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, produciendo 2,2 g (31,89%) de intermedio 129 y 2 g (29,0%) de intermedio 130.

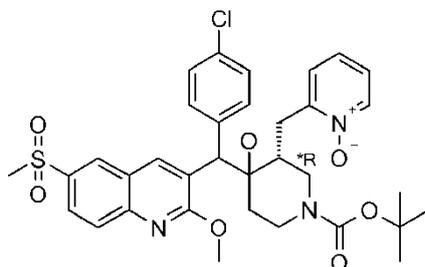
#### c) Preparación de intermedio 131



2 isómeros 60/40

Se añadió lentamente BuLi 1,6 M en hexano (1,94 ml, 3,1 mmol) a  $-20^\circ\text{C}$  bajo un flujo de  $\text{N}_2$  a una solución de diisopropilamina (0,43 ml, 3,1 mmol) en THF (4,5 ml). La mezcla se agitó a  $-20^\circ\text{C}$  durante 20 minutos, después se enfrió hasta  $-70^\circ\text{C}$ . Se añadió lentamente una solución de intermedio 56 (0,85 g, 2,58 mmol) en THF (9 ml). La mezcla se agitó a  $-70^\circ\text{C}$  durante 90 minutos. Se añadió lentamente una solución de intermedio 129 (0,9 g, 3,11 mmol) en THF (9 ml). La mezcla se agitó a  $-70^\circ\text{C}$  durante 2 horas, se hidrolizó a  $-30^\circ\text{C}$  con agua enfriada en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (30 g, 15-40  $\mu\text{m}$ , Ciclo/EtOAc 85/15). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 0,9 g (56,1%) de intermedio 131.

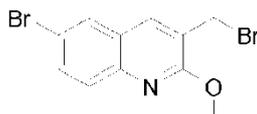
#### d) Preparación de intermedio 132



Una mezcla de intermedio 131 (0,9 g, 1,45 mmol) y ácido cloroperoxisulfónico (1,07 g, 4,35 mmol) en DCM (20 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 805 mg (83%) de intermedio 132.

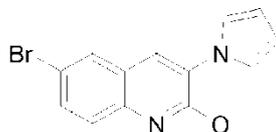
#### Ejemplo A36

##### a) Preparación de intermedio 133



Se añadieron 6-bromo-2-metoxi-3-metil-quinolina (7,9 g, 31,34 mmol), *N*-bromosuccinimida (5,58 g; 31,34 mmol) y peróxido de benzoilo (0,76 g, 3,13 mmol) en 1,2-dicloroetano (79 ml). La mezcla se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante una noche, se vertió en agua, se basificó con solución acuosa al 10% de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó a presión reducida a sequedad. El residuo (10,08 g) se purificó por fase normal en SiOH irregular (20-45  $\mu\text{m}$ , 450 g Matrex); fase móvil, gradiente del 90% de heptano, 10% de EtOAc al 85% de heptano, 15% de EtOAc. Las fracciones puras se recogieron y se concentraron, produciendo 5,90 g de intermedio 133.

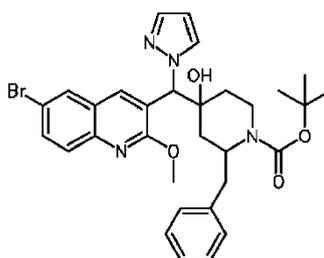
## b) Preparación de intermedio 134



5 Una solución de intermedio 133 (1,49 g, 0,0045 mol), pirazol (0,34 g, 0,005 mol),  $K_2CO_3$  (0,68 g, 0,005 mol) en acetonitrilo se agitó y se llevó a reflujo durante una noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada en hielo. Se añadió DCM y la capa orgánica se extrajo, se secó sobre  $MgSO_4$ , se retiró por filtración y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/EtOAc 80/20). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron para dar 1,2 g (82%) de intermedio 134.

10

## c) Preparación de intermedio 135



15 Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (1,9 ml, 3,1 mmol) a diisopropilamina (0,43 ml, 3,1 mmol) en THF (3 ml), se agitó en atmósfera de  $N_2$  a  $-20^\circ C$ . La mezcla se agitó durante 20 minutos a  $-20^\circ C$ , después se enfrió hasta  $-78^\circ C$ . Se añadió gota a gota intermedio 134 (0,82 g, 2,6 mmol) en THF (8 ml) y la solución roja resultante se agitó a  $-78^\circ C$  durante 1 hora. Se añadió ácido (2R)-4-oxo-2-(fenilmetil)-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster (0,89 g, 3,1 mmol) en THF (8 ml) y la mezcla se agitó a  $-78^\circ C$  durante 1 hora. Se añadió agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo (1,83 g) se purificó por fase normal en SiOH irregular (15-40  $\mu m$  300 g MERCK); fase móvil del 90% de Ciclo, 10% de EtOAc. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,486 g) se purificó por SFC quiral en Chiralpak AD-H (5  $\mu m$ , 250 x 20 mm); fase móvil, gradiente del 0,3% de iPa, 75% de  $CO_2$ , 25% de MeOH al 0,3% de iPa, 75% de  $CO_2$ , 25% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 20,18 g de intermedio 135.

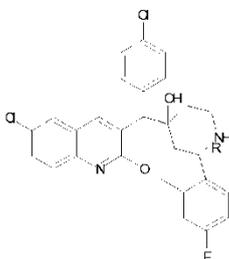
25

## B. Preparación de los compuestos finales

## Ejemplo B1

30

## Preparación de compuestos 1, 2, 3, y 4



35

Compuesto 1 (2R),cis-1  
 Compuesto 2 (2R),trans-2  
 Compuesto 3 (2R),trans-3  
 Compuesto 4 (2R),cis-4

40 Se añadió ácido trifluoroacético (12 ml) a una solución de intermedio 3 (3,8 g, 6,07 mmol) en DCM (38 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se basificó con solución acuosa al 10% de carbonato potásico. La capa orgánica se extrajo con DCM, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo (3,6 g) se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (cartucho, 15-40  $\mu m$ , 90 g); fase móvil ( $NH_4OH$  al

0,3%; DCM al 95% MeOH al 5%), produciendo respectivamente 160 mg de fracción F1 y 2,7 g de fracción F2.

La fracción F2 se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm); fase móvil (iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 60% MeOH al 40%), produciendo respectivamente 2,15 g de fracción F2/1 y 150 mg de compuesto 1.

La fracción F2/1 se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm); fase móvil (iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 75% MeOH al 12,5% iPrOH al 12,5%), produciendo respectivamente 1,2 g de compuesto 2, punto de fusión 126°C y 620 mg de compuesto 3, punto de fusión 146°C y 135 mg de compuesto 4.

Compuesto 1: rotación óptica: -153,8° (589 nm, c 0,342% p/v, DMF, 20°C)

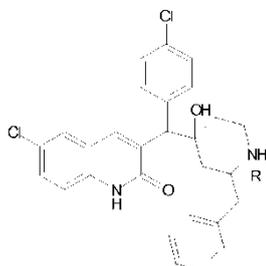
Compuesto 2: rotación óptica: +76,76° (589 nm, c 0,37% p/v, DMF, 20°C)

Compuesto 3: rotación óptica: -182,79° (589 nm, c 0,3835% p/v, DMF, 20°C)

Compuesto 4: rotación óptica: +140,04° (589 nm, c 0,2835% p/v, DMF, 20°C)

### Ejemplo B2

#### Preparación de compuesto 5

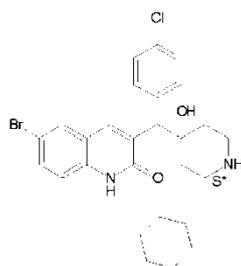


(2R),trans-3  
· 0,94 HCl

Una solución de compuesto 37 (0,052 g, 0,102 mmol) y ácido clorhídrico (3 N, 0,6 ml) en THF (0,6 ml) se agitó durante una noche a 70°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 60°C, produciendo 41 mg de compuesto 5, punto de fusión: >250°C.

### Ejemplo B3

#### Preparación de compuesto 6

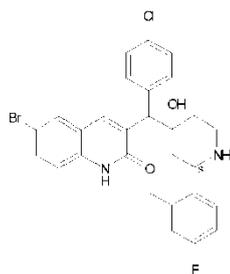


(2S\*), (A)  
· 0,97 HCl

Una mezcla de intermedio 8 (0,45 g, 0,684 mmol) en ácido clorhídrico (5 ml) y THF (5 ml) se agitó a 60°C durante una noche después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración y se secó (vacío, 60°C), produciendo 0,165 g de compuesto 6, punto de fusión: >250°C.

### Ejemplo B4

#### Preparación de compuesto 7

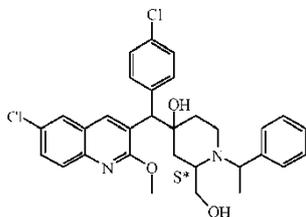


(2S),cis-2  
.HCl

5 Una mezcla de intermedio 10 (0,0002 mol) y ácido trifluoroacético (0,004 mol) en DCM (1,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en solución acuosa al 10% de carbonato potásico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. Se añadieron por partes 0,037 g de ácido fumárico (en 2-propanona) al residuo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con 2-propanona y se secó a 60°C al vacío. El residuo (0,073 g) se disolvió en DCM. La mezcla se basificó con solución acuosa al 10% de carbonato potásico y se disolvió en éter dietílico. Se añadió gota a gota HCl 5 N (en 2-propanona). La mezcla se retiró por filtración y se secó al vacío. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y se añadió HCl 3 N (1 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante una noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron hielo y agua. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos. El precipitado se retiró por filtración y se secó a 60°C al vacío, produciendo 0,02 g (20%) de compuesto 7, rotación óptica: +78,57° (589 nm, c 0,224% p/v, DMF, 20°C).

#### 15 Ejemplo B5

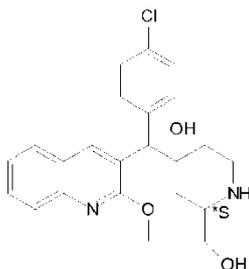
##### a) Preparación de compuestos 8 y 9



20 Compuesto 8 (1'S, 2S\*),cis-2  
Compuesto 9 (1'S, 2S\*),cis-1

25 Una solución de intermedio 16 (0,52 g, 0,781 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (0,781 ml, 0,781 mmol) en THF (10 ml) se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (0,52 g) se purificó por SFC quiral en (Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 x 20 mm); fase móvil (gradiente del 0,3% de iPA, 60% de CO<sub>2</sub>, 40% de EtOH al 0,3% de iPA, 60% de CO<sub>2</sub>, 40% de EtOH). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, produciendo 134 mg de compuesto 8 y 193 mg de F1. F1 se cristalizó en MeOH, produciendo 135 mg (31,3%) de compuesto 9, punto de fusión 182°C.

##### 30 b) Preparación de compuesto 10



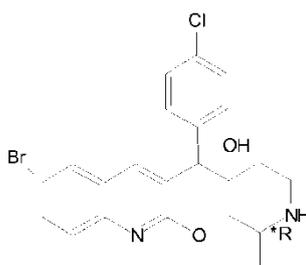
(2S\*),cis-2

Una mezcla de compuesto 8 (0,243 mmol) en MeOH (5 ml) y EtOAc (5 ml) se hidrogenó (Patm) a temperatura ambiente con Pd/C (25 mg) como catalizador durante 1,30 horas, después 2 horas y durante una noche. El catalizador se filtró a través de una corta capa de celite, el celite se lavó con EtOAc, el filtrado se lavó con solución acuosa al 10% de carbonato potásico, después salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa en Nucleodur-Sphinx rp 5 µm 21 x 150 mm; fase móvil (gradiente del 30% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,5%, 70% de MeOH al 0% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,5%, 100% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 27 mg de compuesto 10.

#### Ejemplo B6

10

#### Preparación de compuesto 11



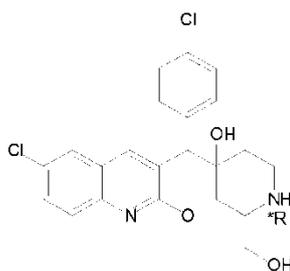
(2R\*),cis-2

Se añadió gota a gota tribromuro de boro (3,77 ml, 3,77 mmol) a una solución de intermedio 19 (0,46 g, 0,754 mmol) en DCM (10 ml) a 5°C y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y se dejó alcanzar aproximadamente 15°C. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa al 10% de carbonato potásico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de SiOH (3,5 µm 30 x 150 mm); de DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0,2 a DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90/10/1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (0,11 g) se cristalizó en DIPE, produciendo 0,054 g de compuesto 11, punto de fusión 143°C, rotación óptica: +189,15° (589 nm, c 0,3225% p/v, DMF, 20°C).

#### Ejemplo B7

25

#### Preparación de compuesto 12



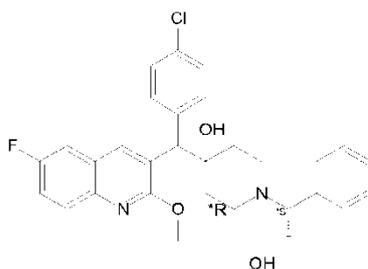
(2R\*),cis-2

Una solución de intermedio 27 (0,7 mmol) en HCl/iPrOH 5-6 M (4 ml) se agitó a 0°C durante 2 horas. El residuo de tipo gel se recogió en EtOAc y solución acuosa al 10% de carbonato potásico. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en DIPE, produciendo 137 mg de compuesto 12, punto de fusión: 135°C, rotación óptica: -134,65° (589 nm, c 0,303% p/v, DMF, 20°C).

35

#### Ejemplo B8

#### Preparación de compuestos 13 y 14

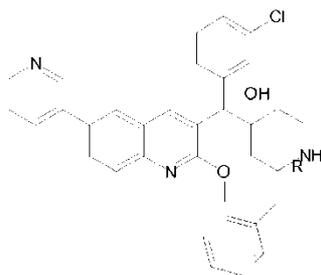


compuesto 13 (2R\*),cis-1  
compuesto 14 (2R\*),cis-2

- 5 Una solución de intermedio 35 (1,02 g, 1,571 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (1,57 ml, 1,57 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (0,9 g) se purificó por SFC quiral en (Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 x 20 mm); fase móvil (0,3% de iPA, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de EtOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo respectivamente 0,245 g de
- 10 compuesto 13, rotación óptica +99,45° (589 nm, c 0,2735% p/v, DMF, 20°C) y 0,4 g de compuesto 14, punto de fusión 162°C, rotación óptica -87,9° (589 nm, c 0,281% p/v, DMF, 20°C).

#### Ejemplo B9

- 15 Preparación de compuesto 15

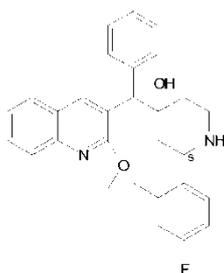


(2R),cis-4

- 20 Una mezcla de compuesto 34 (0,362 mmol), éster cíclico de 1,3-propanodiol del ácido piridina-3-borónico (0,544 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,0362 mmol) y carbonato potásico 2 M (0,725 mmol) en DME se agitó en atmósfera de N<sub>2</sub> a 90°C durante 2 horas, después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El producto en bruto se cristalizó en MeOH, produciendo 0,075 g de compuesto 15, punto de fusión: 220°C.
- 25

#### Ejemplo B10

#### Preparación de compuesto 16



(2S),trans-2

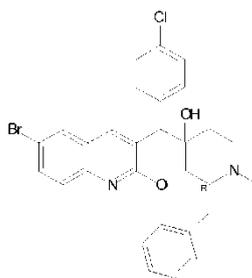
.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

- 30 Una solución de compuesto 248 (0,15 g, 0,28 mmol), formiato amónico (0,088 g, 1,401 mmol) y Pd/C (0,15 g, 1,41

mmol) en MeOH (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y después la solución se filtró sobre celite y se lavó con DCM. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se añadió por partes ácido fumárico (0,056 g, 0,48 mmol) a una solución de producto puro (0,110 g, 0,24 mmol) en acetona (4 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con acetona y se secó al vacío a 60°C, produciendo 0,085 g de compuesto 16, punto de fusión 166-168°C.

#### Ejemplo B11

#### 10 Preparación de compuestos 17 y 18



(2R), cis-1

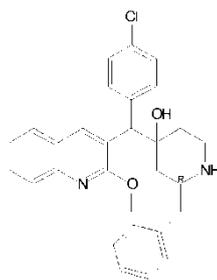
Compuesto 18 .1,97 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Compuesto 17 .base

15 El intermedio 41 se desprotegió de un modo análogo al Ejemplo B1. El compuesto desprotegido (0,0009 mol) se mezcló con formaldehído (0,0038 mol) en DCM (9 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,0023 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo (0,416 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 97/3; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo compuesto 17 (0,1 g) que se convirtió en la sal del ácido (E)-2-butenodioico. El precipitado se filtró, se lavó con DIPE y se secó al vacío, produciendo 0,078 g de compuesto 18.

#### 25 Ejemplo B12

#### Preparación de compuesto 19

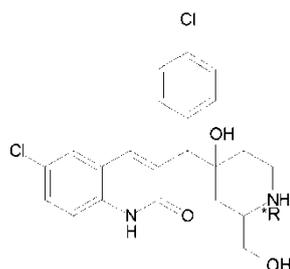


(2R),cis-1

30 El intermedio 41 se desprotegió de un modo análogo al Ejemplo B1. Se añadió gota a gota BuLi (0,0025 mol) a -78°C a una solución del compuesto desprotegido (0,0007 mol) en éter dietílico (4 ml). La solución se agitó a -78°C durante 4 horas. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo (0,357 g) se purificó por cromatografía en columna de fase inversa sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,5% de 80/20 a 100/0; Sunfire 5 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil, 10 μm (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 96/4/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 0,046 g de compuesto 19.

#### 40 Ejemplo B 13

#### Preparación de compuesto 20

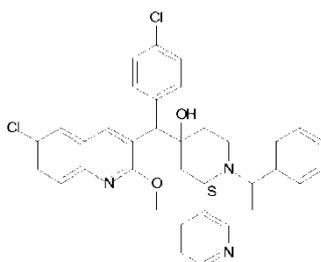


(2R\*),cis-1

Una solución de intermedio 28 (0,387 mmol) en HCl/iPrOH (2 ml) se agitó a 0°C durante 2 horas y después se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El residuo se recogió en EtOAc y solución acuosa al 10% de carbonato potásico, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico, produciendo 6 mg de compuesto 20, punto de fusión: 232°C.

#### Ejemplo B14

#### Preparación de compuestos 21, 22, 23 y 24

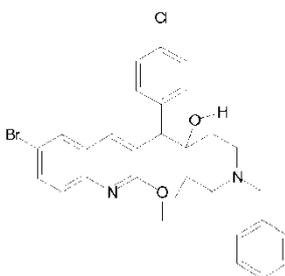


Compuesto 21 (2S),trans-1  
 Compuesto 22 (2S),trans-2  
 Compuesto 23 (2S),cis-3  
 Compuesto 24 (2S),cis-4

Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (1,93 ml, 3,09 mmol) bajo un flujo de N<sub>2</sub> a una solución de diisopropilamina (0,434 ml, 3,091 mmol) en THF (4 ml) a -20°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -20°C, después se enfrió hasta -78°C. Se añadió una solución de intermedio 2 (0,757 g, 2,38 mmol) en THF (4 ml), después se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió una solución de intermedio 40 (0,8 g, 2,85 mmol) en THF (4 ml) a -78°C, después se agitó durante 3 horas a -78°C. Se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 50 g, de DCM 100/0 a DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 98,5/1,5/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por SFC quiral en Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 x 20 mm; fase móvil (0,3% de iPA, 50% de CO<sub>2</sub>, 50% de ETIP), produciendo respectivamente 0,089 g de compuesto 21, 0,124 g de compuesto 22, 0,177 g de compuesto 23 y 0,218 g de compuesto 24.

#### Ejemplo B15

#### Preparación de compuestos 25 y 26



## ES 2 607 879 T3

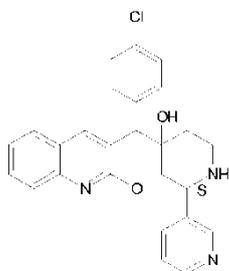
Compuesto 25 (A) .1,94 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Compuesto 26 (B) .1,24 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

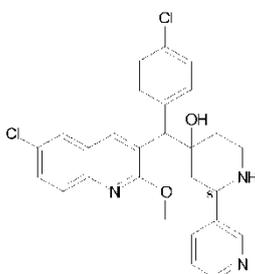
5 Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (0,0033 mol) a -20°C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0033 mol) en THF (7 ml) bajo un flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos, después se enfrió hasta -70°C. Se añadió una solución de 6-bromo-3-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxi-quinolina (0,0027 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de 3-metil-1-(fenilmetil)-4-piperidinona (0,003 mol) en THF (6 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1,3 g) se purificó por SFC (eluyente: CO<sub>2</sub>/MeOH/iPA 90/10/0,5). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, produciendo 0,16 g (10%) de fracción F1 y 0,2 g (13%) de fracción F2. La fracción F1 se disolvió en ácido butenodioico (0,066 g) y se convirtió en la sal del ácido (E)-2-butenodioico con 2-propanona (4 ml). El precipitado se recogió en éter dietílico, se retiró por filtración y se secó, produciendo 0,115 g (5%) de compuesto 25, punto de fusión 154°C. La fracción F2 se disolvió en ácido butenodioico (0,082 g) y se convirtió en la sal del ácido (E)-2-butenodioico con 2-propanona (4 ml). El precipitado se recogió en éter dietílico, se retiró por filtración, produciendo 0,24 (12%) de compuesto 26, punto de fusión 238°C.

### Ejemplo B16

#### 20 Preparación de compuestos 27 y 28



Compuesto 27 (2S),cis-3

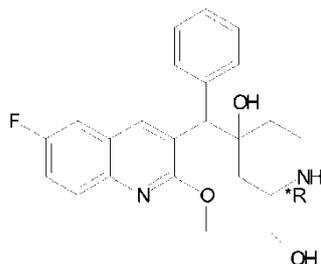


Compuesto 28 (2S),cis-3

25 Una mezcla de compuesto 23 (0,296 mmol) en MeOH (5 ml) y ácido acético (0,4 ml) se hidrogenó (Patm) a temperatura ambiente con Pd/C al 10% seco (35 mg) como catalizador durante 3 horas. Se añadieron solución acuosa al 10% de carbonato potásico y EtOAc, la mezcla se filtró a través de una corta capa de celite, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 10 g, de DCM a DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/0,2). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa en X-Terra-C18 (10 μm, 19 x 150 mm); fase móvil (gradiente del 30% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,5%, 70% de MeOH al 0% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,5%, 100% de MeOH), produciendo 20 mg de compuesto 27 y 25 mg de compuesto 28.

### Ejemplo B 17

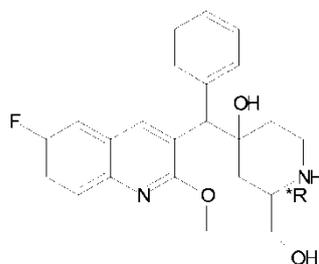
#### 40 a) Preparación de compuesto 29



(2R\*),cis-2

5 Una mezcla de compuesto 14 (0,654 mmol) en MeOH (5 ml) se hidrogenó (Patm) a temperatura ambiente con Pd/C (35 mg) como catalizador durante 90 minutos. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo (260 mg) se purificó por SFC quiral en Chiralpak AD-H 5  $\mu$ m 250 x 20 mm; fase móvil (0,3% de iPA, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de EtOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (225 mg) se cristalizó en DIPE, produciendo 166 mg de compuesto 29, punto de fusión: 135°C.

10 b) Preparación de compuesto 30

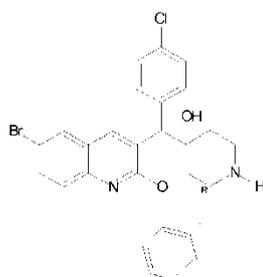


(2R\*),cis-1

15 Una mezcla de compuesto 13 (0,374 mmol) en MeOH (5 ml) y THF (2 ml) se hidrogenó (Patm) a temperatura ambiente con Pd/C (20 mg) como catalizador durante 90 minutos. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo (140 mg) se purificó por cromatografía de fase normal sobre sílice de estabilidad (5  $\mu$ m 150 x 30,0 mm); fase móvil (gradiente del 0,4% de NH<sub>4</sub>OH, 96% de DCM, 4% de MeOH al 1,5% de NH<sub>4</sub>OH, 85% de DCM, 15% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 55 mg de compuesto 30.

20 Ejemplo B18

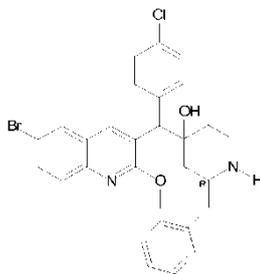
Preparación de compuesto 31



(2R),cis-4

25 Una solución de intermedio 44 (3,76 mmol, 2,45 g) en TFA (8 ml) y DCM (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en MeOH, produciendo 1 g de compuesto 31. El filtrado se recrystalizó en MeOH, produciendo 0,7 g adicionales de compuesto 31, punto de fusión: 183°C.

30

Ejemplo B19Preparación de compuesto 32

(2R),trans-2

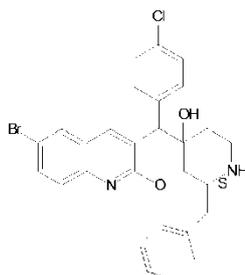
5

Una solución de intermedio 42 (0,0002 mol) en TFA (1,5 ml) y DCM (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de  $K_2CO_3$  y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre  $MgSO_4$ , se retiró por filtración y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 0,115 g (91%) de compuesto 32.

10

Ejemplo B20Preparación de compuesto 33

15

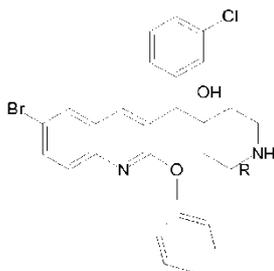


(2S),cis-4

20

Una solución de intermedio 48 en TFA y DCM se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de  $K_2CO_3$  y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (0,47 g, 100%) se cristalizó en DIPE, produciendo 0,317 g (71%) de compuesto 33, punto de fusión  $177^\circ C$ , rotación óptica:  $+232,66^\circ$  (589 nm, c 0,297% p/v, DMF,  $20^\circ C$ ).

25

Ejemplo B21Preparación de compuesto 34

(2R),cis-4

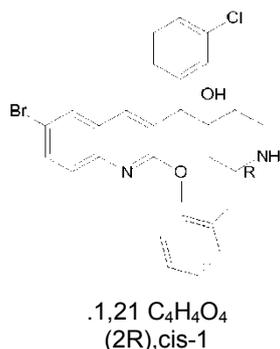
30

Una solución de intermedio 50 en TFA y DCM se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de  $K_2CO_3$  y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó

sobre  $MgSO_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (0,86 g, 100%) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $SiO_2$ , 15-40  $\mu m$ ), eluyente: DCM/iPrOH/ $NH_4OH$ : 97/3/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo respectivamente 0,63 g de fracción F1 y 0,25 g de fracción F2. F2 se purificó por SFC (eluyente:  $CO_2/MeOH/iPA$ : 70/30/0,5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 0,025 g de F2/1 y 0,188 g de F2/2. F1 se combinó con F2/2 para dar 0,818 g de compuesto 34.

### Ejemplo B22

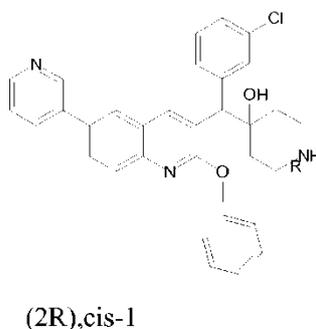
#### 10 a) Preparación de compuesto 35



15 Una solución de intermedio 49 (1,69 mmol) en TFA (2,2 ml) y DCM (11 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de  $K_2CO_3$  y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (0,95 g, 100%) (0,4 g, 0,72 mmol) se disolvió en 2-propanona (4 ml) y se convirtió en la sal del ácido (E)-2-butenodioico (1 equiv., 0,085 g) disuelta en acetona/EtOH: 50/50: 2 ml, produciendo 0,40 g de compuesto 35, punto de fusión: 145°C.

20

#### b) Preparación de compuesto 36



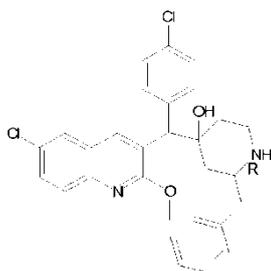
25 Una mezcla de compuesto 35 (0,525 mmol), éster cíclico de 1,3-propanodiol del ácido piridina-3-borónico (0,788 mmol), tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0525 mmol) y  $K_2CO_3$  2 M (1,051 mmol) en DME (4 ml) se agitó en atmósfera de  $N_2$  a 90°C durante 2 horas, después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (0,32 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $SiO_2$  3,5  $\mu m$ ), eluyente: DCM/MeOH/ $NH_4OH$  acuoso: 98/2/0,2 a 92/8/0,8. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (0,225 g, 77,8%) se cristalizó en DIPE, produciendo 0,107 g (37,0%) de compuesto 36, punto de fusión: 120°C.

30

35

### Ejemplo B23

#### Preparación de compuesto 37

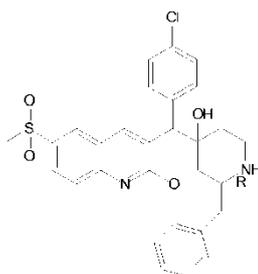


(2R),trans-3

5 Se añadió ácido trifluoroacético (0,36 ml) a una solución de intermedio 52 (0,12 g, 0,198 mmol) en DCM (1,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se basificó con solución acuosa al 10% de  $K_2CO_3$ . La capa orgánica se extrajo con DCM, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. Una parte (50 mg) del residuo (100 mg) se cristalizó en DIPE y se secó al vacío a  $60^\circ C$ , produciendo 25 mg de compuesto 37, punto de fusión:  $107^\circ C$ .

10 Ejemplo B24

Preparación de compuesto 38



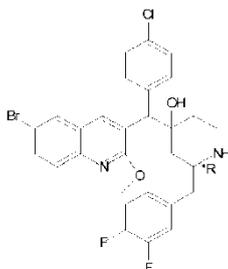
(2R),cis-3

15 Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución de intermedio 59 (1,02 g, 1,57 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se basificó con solución acuosa al 10% de  $K_2CO_3$ . La capa orgánica se extrajo con DCM, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se cristalizó en DIPE y se secó al vacío a  $60^\circ C$ . El residuo (966 mg) se purificó por cromatografía de fase normal sobre cartucho (15-40  $\mu m$ , 30 g); fase móvil (0,5% de  $NH_4OH$ , 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (670 mg) se cristalizó en DIPE y se secó al vacío a  $60^\circ C$ , produciendo 0,535 g (62,0%) de compuesto 38, punto de fusión  $130^\circ C$ .

20

Ejemplo B25

25 Preparación de compuesto 39



(2R\*), cis-2

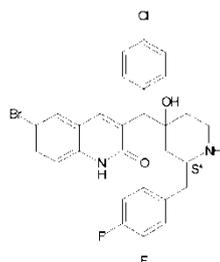
30 Una solución de intermedio 60 (730 mg, 1,06 mmol) y TFA (1,96 ml, 25,46 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de  $K_2CO_3$  y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a

sequedad. El producto se cristalizó en MeOH, produciendo 492 mg (79%) de compuesto 39, punto de fusión 106°C, rotación óptica: -115,3° (589 nm, c 0,3365% p/v, DMF, 20°C).

#### Ejemplo B26

5

#### Preparación de compuesto 40



.0,96 HCl  
(2S\*),cis-1

10

Una solución de intermedio 67 (1,18 mmol) y TFA (2,18 ml, 28,26 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en éter dietílico (6 ml) y se añadió lentamente HCl 5 N en iPrOH, gota a gota, para obtener un precipitado blanco. El sólido se retiró por filtración y se secó al vacío, ya que el producto era una mezcla de quinolina y quinolona (60/40). El residuo se disolvió en THF (6 ml) y se añadió HCl 3 N (6 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió hielo-agua. La solución se agitó durante 15 minutos a 0°C, y el precipitado se filtró y se secó al vacío a 60°C, produciendo 415 mg (61%) de compuesto 40, punto de fusión 224°C, rotación óptica: +48,62° (589 nm, c 0,3435% p/v, DMF, 20°C).

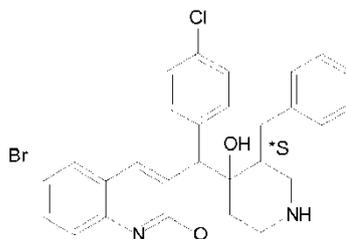
15

20

#### Ejemplo B27

#### Preparación de compuesto 41

25



(3\*S),(A)

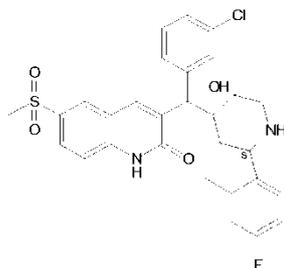
30

Una solución de intermedio 71 (65 mg, 0,0997 mmol) en TFA (0,2 ml) y DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 40 mg (72,8%) de compuesto 41.

#### Ejemplo B28

#### Preparación de compuesto 42

35

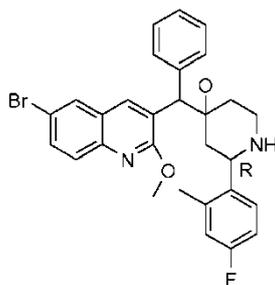


.0,77 HCl  
(2S),cis-4

- 5 Una solución de intermedio 80 (255 mg, 0,38 mmol) y HCl 3 N (2,6 ml) en THF (2,6 ml) se agitó durante una noche a 70°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada en hielo. La solución se agitó 30 minutos y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 60°C. El residuo se cristalizó en DIPE, se filtró y se secó al vacío a 60°C, produciendo 211 mg (95,0%) de compuesto 42, punto de fusión >250°C.

10 Ejemplo B29

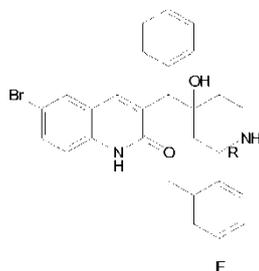
a) Preparación de compuesto 61



(2R),trans-2

- 15 Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a una solución de intermedio 83 (0,514 g, 0,809 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se basificó con solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La capa orgánica se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Una parte (240 mg) del residuo (430 mg) se cristalizó en DIPE y se secó al vacío a 60°C, produciendo 161 mg de compuesto 61.

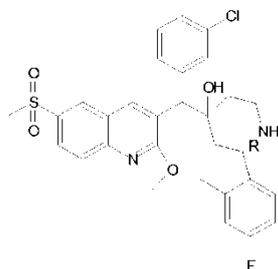
20 b) Preparación de compuesto 43



.0,84 HCl  
(2R),trans-2

- 25 Una solución de compuesto 61 (0,24 g, 0,448 mmol) y HCl 3 N (2,5 ml) en THF (2,5 ml) se agitó durante una noche a 70°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada en hielo. La solución se agitó durante 30 minutos y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 60°C. El residuo se cristalizó en DIPE, se filtró y se secó al vacío a 60°C, produciendo 215 mg (86,9%) de compuesto 43, punto de fusión: >250°C.

30 Ejemplo B30

Preparación de compuestos 44, 45, 46 y 47

- 5
- Compuesto 44 (2R),trans-1  
 Compuesto 45 (2R),trans-2  
 Compuesto 46 (2R),cis-3  
 Compuesto 47 (2R),cis-4

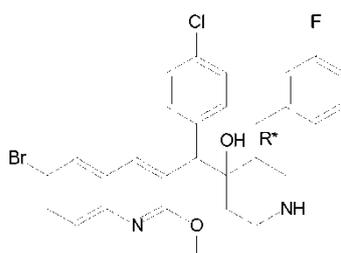
- 10 Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) a una solución de intermedio 87 (6,07 g, 9,07 mmol) en DCM (61 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se basificó con solución acuosa al 10% de  $K_2CO_3$ . La capa orgánica se extrajo con DCM, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo (5,15 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15–40  $\mu m$ , 90 g, DCM/MeOH/ $NH_4OH$ : 97/3/0,1) Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (3,6 g) se purificó por SFC en una columna
- 15 Chiralpak AD-HTM (5  $\mu m$ , 20 x 250 mm) con un caudal de 50 ml/min, manteniéndose la columna a una temperatura de 35°C y una presión de salida de 10 MPa (100 bar). La fase móvil es  $CO_2$  al 65% EtOH al 17,5% iPrOH al 17,5% e iPA al 0,3% (en MeOH) en modo isocrático. Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, produciendo respectivamente 1,52 g de compuesto 44, punto de fusión: 148°C, rotación óptica: +46,5° (589 nm, c 0,329% p/v, DMF, 20°C; 900 mg de compuesto 45, punto de fusión: 160°C, rotación óptica: -162,08° (589 nm, c 0,327% p/v, DMF, 20°C; 250 mg de fracción F3 y 180 mg de fracción F4.
- 20

Una parte (125 mg) de la fracción F3 se cristalizó en DIPE y se secó a 60°C al vacío, produciendo 61 mg de compuesto 46, punto de fusión: 145°C, rotación óptica: +126,22° (589 nm, c 0,286% p/v, DMF, 20 °C).

- 25 Una parte (90 mg) de la fracción F4 se cristalizó en DIPE y se secó a 60°C al vacío, produciendo 51 mg de compuesto 47, punto de fusión: 174°C, rotación óptica: -141,92° (589 nm, c 0,291% p/v, DMF, 20°C).

Ejemplo B31

- 30 Preparación de compuesto 48

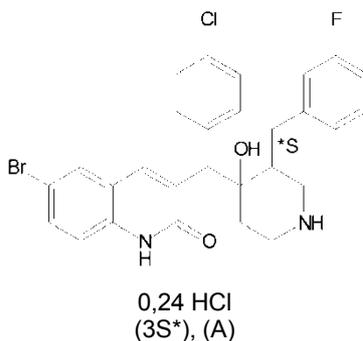


(3R\*), (B)

- 35 Una solución de intermedio 92 (1,1 g, 1,64 mmol) en TFA (3,5 ml) y DCM (11 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de  $K_2CO_3$  y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (0,95 g) se cristalizó en DIPE, se retiró por filtración y se secó (vacío, 60°C), produciendo 0,718 g de compuesto 48, punto de fusión: 221°C.

- 40 Ejemplo B32

Preparación de compuesto 49

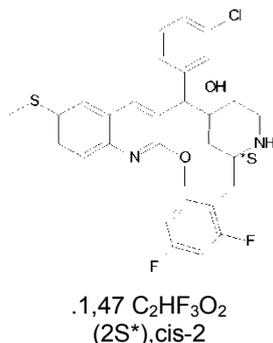


5 Una mezcla de intermedio 94 (0,4 g, 0,597 mmol) en HCl 3 N (4 ml) y THF (4 ml) se agitó a 60°C durante una noche, después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en DIPE, produciendo 0,27 g (80%) de compuesto 49, punto de fusión: 183°C.

10

### Ejemplo B33

#### Preparación de compuesto 50



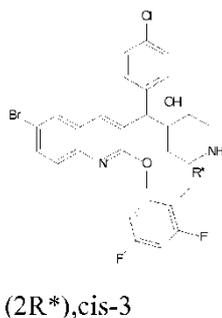
15

20 A 0°C, se añadió gota a gota TFA (0,3 ml) a una mezcla de intermedio 103 (0,1 g, 0,153 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en DIPE y el precipitado se retiró por filtración, produciendo 102 mg (84,1%) de compuesto 50, punto de fusión: 208°C, rotación óptica: +109,94° (589 nm, c 0,322% p/v, DMF, 20°C).

### Ejemplo B34

25

#### Preparación de compuesto 51

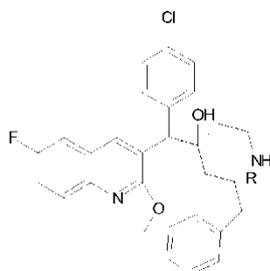


30

A 0°C, se añadió gota a gota TFA (1 ml) a una mezcla de intermedio 106 (0,31 g, 0,451 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en DIPE y el precipitado se retiró por filtración, se secó al aire, produciendo 290 mg (87%) de compuesto 51, punto de fusión 176°C, rotación óptica: -101,43° (589 nm, c 0,28% p/v, DMF, 20°C).

Ejemplo B35Preparación de compuestos 52, 53, 54 y 55

5



Compuesto 52 (2R),cis-1

Compuesto 53 (2R),cis-2

Compuesto 54 0,6 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, (2R),trans-3Compuesto 55 1,1 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, (2R),trans-4

10

Se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) a una solución de intermedio 108 (1,3 g, 2,2 mmol) en DCM (13 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se basificó con solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La capa orgánica se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo (0,95 g) se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 x 20 mm), fase móvil: iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 60% EtOH al 20% iPrOH al 20%, produciendo respectivamente 263 mg de fracción F1 y 550 mg de fracción F2.

15

La fracción F2 se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 x 20 mm), fase móvil: iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 70% EtOH al 15% iPrOH al 15%, produciendo 49 mg de fracción F2/1, 273 mg de fracción F2/2, 55 mg de fracción F2/3 y 98 mg de fracción F2/4.

20

Una parte de F1 (197 mg) se cristalizó en DIPE, se filtró y se secó al vacío a 60°C, produciendo 97 mg de compuesto 52, punto de fusión: 176°C.

25

Una parte de F2/2 (199 mg) se cristalizó en DIPE, se filtró y se secó al vacío a 60°C, produciendo 167 mg de compuesto 53, punto de fusión: 102°C.

30

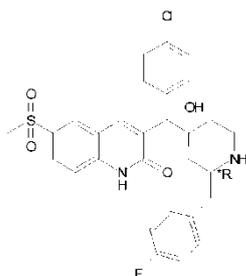
Se añadió por partes ácido fumárico (0,013 g, 0,112 mmol) a una solución de producto puro F2/3 (0,055 g, 0,112 mmol) en acetona (1 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con acetona y se secó al vacío a 60°C, produciendo 36 mg de compuesto 54, punto de fusión: 209°C.

35

Se añadió por partes ácido fumárico (0,023 g, 0,199 mmol) a una solución de producto puro F2/4 (0,098 g, 0,199 mmol) en acetona (1 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con acetona y se secó al vacío a 60°C, produciendo 63 mg de compuesto 55, punto de fusión: 120°C.

Ejemplo B36

40

Preparación de compuestos 56, 57, 58 y 59

Compuesto 56 (2R\*),cis-1

Compuesto 57 (2R\*),cis-2

Compuesto 58 (2R\*),trans-3

Compuesto 59 (2R\*),trans-4

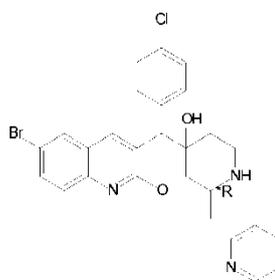
45

Una solución de intermedio 110 (1,15 g, 1,718 mmol) y HCl 3 N (HCl 3 N, 5 ml) en THF (5 ml) se agitó durante una noche a 70°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron DCM y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en polvo para obtener un pH básico. La fase orgánica se recogió, se secó con MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó. Una parte del residuo (990 mg) se precipitó en DCM. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal sobre SiOH irregular 15-40 μm 300 g MERCK; fase móvil (NH<sub>4</sub>OH al 1%, 90% de DCM, 10% de MeOH) para dar respectivamente la fracción F1 (160 mg) después F2 (165 mg). El filtrado se purificó por fase normal en SiOH irregular (15-40 μm, 300 g MERCK); fase móvil (NH<sub>4</sub>OH al 1%, 90% de DCM, 10% de MeOH) para dar respectivamente la fracción F3 (90 mg) después la fracción F4 (60 mg).

Las fracciones F1, F2, F3 y F4 se cristalizaron en CH<sub>3</sub>CN/DiPE, produciendo respectivamente 133 mg de compuesto 56, punto de fusión: 140°C, rotación óptica: -65,4° (589 nm, c 0,367% p/v, DMF, 20°C); 116 mg de compuesto 57, punto de fusión: 100°C, rotación óptica: +121,07° (589 nm, c 0,261% p/v, DMF, 20°C); 46 mg de compuesto 58, punto de fusión: 192°C, rotación óptica: +59,23° (589 nm, c 0,287p/v%, DMF, 20°C); y 49 mg de compuesto 59, punto de fusión: 182°C, rotación óptica: -70,18° (589 nm, c 0,285% p/v, DMF, 20°C).

### Ejemplo B37

#### Preparación de compuesto 60

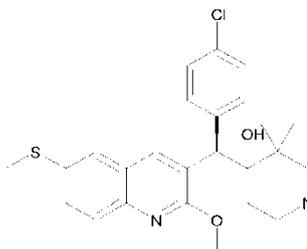


(2R\*),cis-1

Una solución de intermedio 111 (0,29 g, 0,444 mmol) en TFA (0,9 ml) y DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (0,25 g) se cristalizó en DIPE para dar 0,11 g (44,8%) de compuesto 60, punto de fusión: 161°C, rotación óptica: +245,07° (589 nm, c 0,2685% p/v, DMF, 20°C).

### Ejemplo B38

#### Preparación de compuesto 62

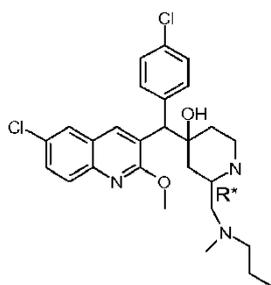


(S1)

Una solución de intermedio 125 (0,2 g, 0,359 mmol) en TFA (0,6 ml) y DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 0,088 g (53,6%) de compuesto 62.

### Ejemplo B39

#### Preparación de compuestos 63 y 64



Compuesto 63 (2R\*),cis-1  
Compuesto 64 (2R\*),cis-2, .1,1 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

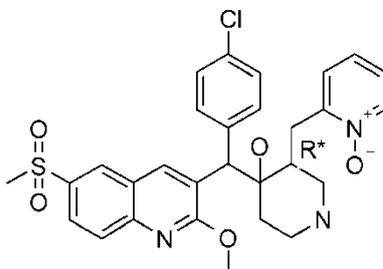
5 Se añadió TFA (1,5 ml) a una mezcla de intermedio 127 (0,813 mmol) en DCM a 0°C, después la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo (0,45 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 30 g, de DCM a DCM/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH: 92/8/0,5) Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo (0,3 g) se purificó por SFC quiral en Chiralpak AD-H (5 μm, 250 x 20 mm), fase móvil, 0,3% de iPA, 60% de CO<sub>2</sub>, 40% de EtOH. Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, produciendo 98 mg de fracción 1 y 120 mg de fracción 2.

15 La fracción 1 se cristalizó en DIPE para dar 34 mg de compuesto 63.

La fracción 2 se disolvió en 2-propanona y se convirtió en la sal del ácido (E)-2-butenodioico (1:2) con una solución de ácido (E)-2-butenodioico en 2-propanona/EtOH (1/1) para dar compuesto 64.

#### Ejemplo B40

20 Preparación de compuestos 65 y 66



Compuesto 65 (3R\*), (A)  
Compuesto 66 (3R\*), (B)

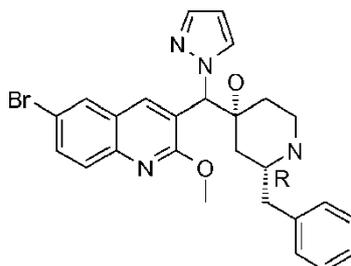
25 Se añadió ácido trifluoroacético (2,4 ml) a una solución de intermedio 132 (0,805 g, 1,2 mmol) en DCM (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se basificó con solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La capa orgánica se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se cristalizó en DIPE y se secó al vacío a 60°C.

30 El residuo (689 mg) se purificó por fase normal en cartucho (15-40 μm, 30 g); fase móvil, 0,5% de NH<sub>4</sub>OH, 95% de DCM, 5% de MeOH. Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, produciendo 170 mg de fracción 1 y 240 mg de fracción 2. La fracción 1 se cristalizó en DIPE, se filtró y se secó al vacío a 60°C, produciendo 138 mg de compuesto 65.

35 La fracción 2 se cristalizó en DIPE, se filtró y se secó al vacío a 60°C, produciendo 164 mg de compuesto 66.

#### Ejemplo B41

40 Preparación de compuesto 67



(2R),(A)

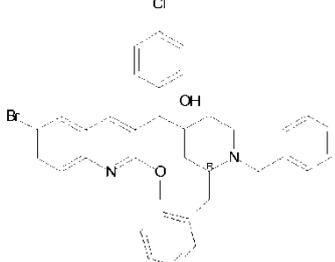
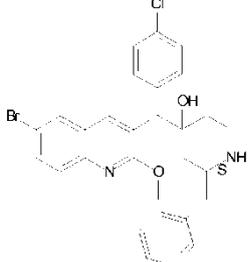
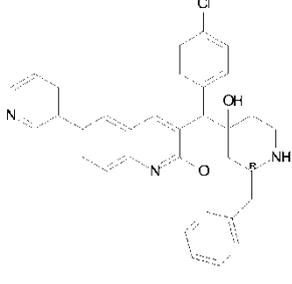
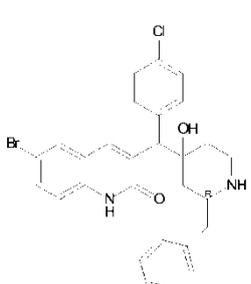
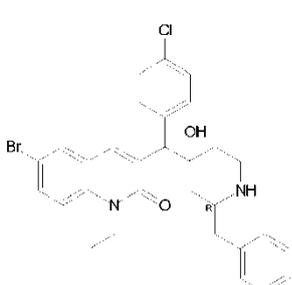
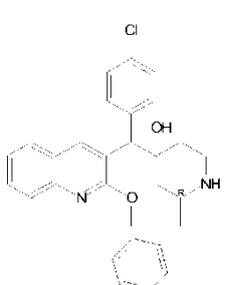
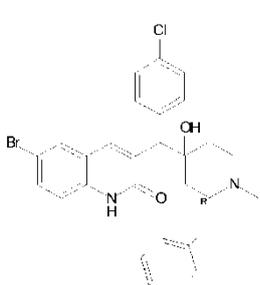
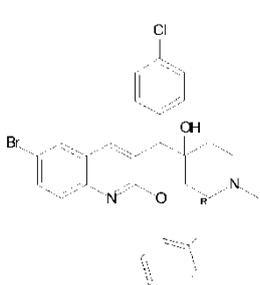
.0,74 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

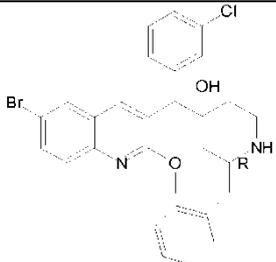
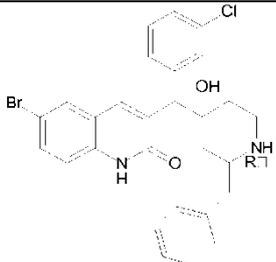
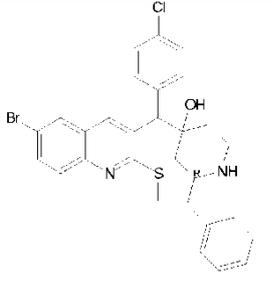
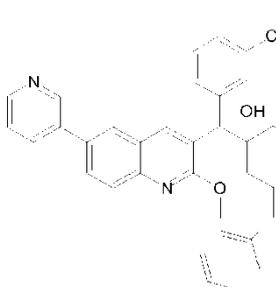
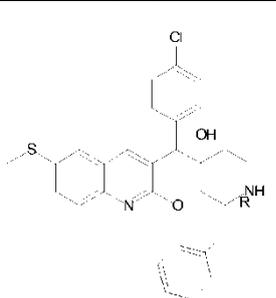
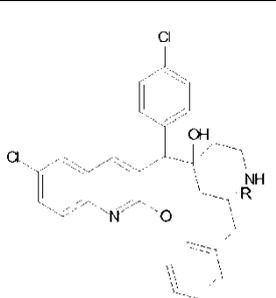
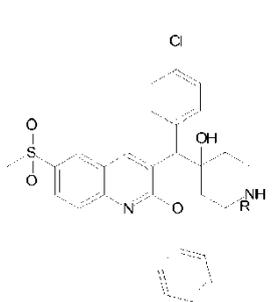
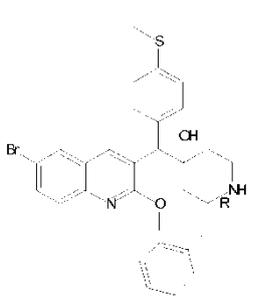
5 (0,11 g, 0,17 mmol) en TFA (0,3 ml) y DCM (1 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se basificó con una solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo (0,09 g) se diluyó en acetona (0,9 ml). Se añadió ácido fumárico (20 mg) en EtOH/acetona 1/1 (0,6 ml). El precipitado se retiró por filtración y se secó a presión reducida (60°C), produciendo 71 mg (68,6%) de compuesto 67.

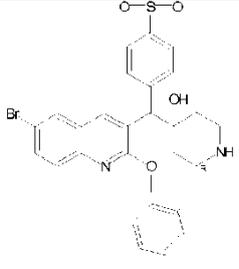
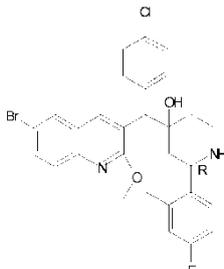
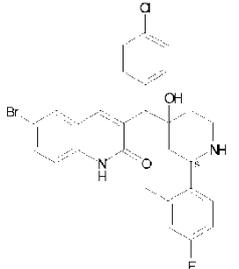
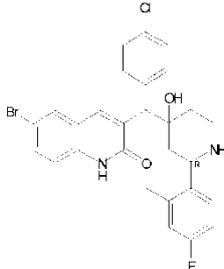
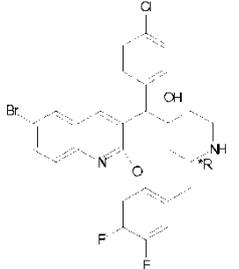
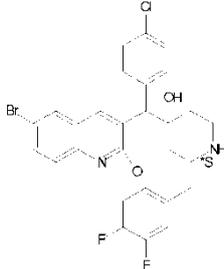
10 Los siguientes compuestos finales se prepararon de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. Los compuestos que se describen en los Ejemplos en la Sección B anterior se indican con un asterisco frente al ejemplo B relevante; los otros compuestos se preparan de una manera análoga al ejemplo B especificado relevante. Las condiciones cromatográficas usadas para la preparación de los compuestos respectivos, en la fase final o en una fase anterior, se indican debajo de la fórmula relevante. Cuando se indican dos o más condiciones cromatográficas, entonces estas se realizan secuencialmente en el orden dado.

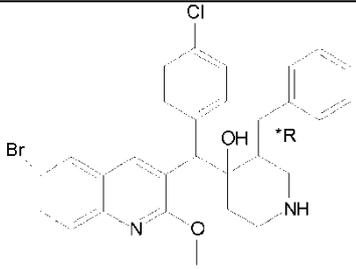
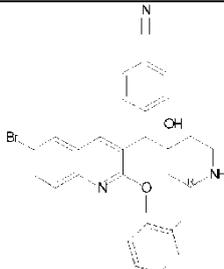
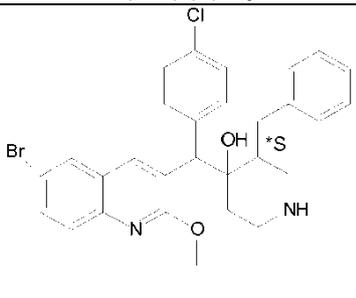
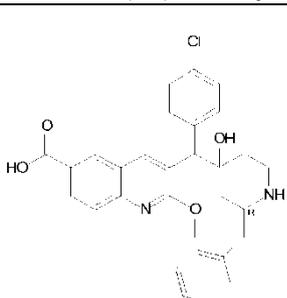
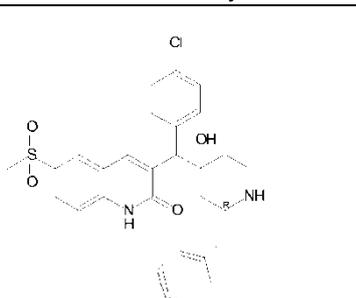
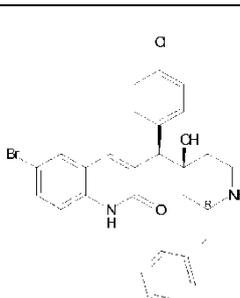
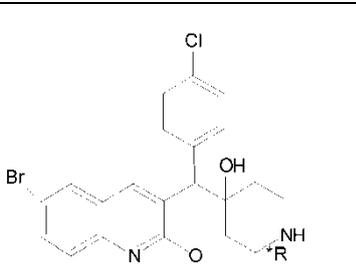
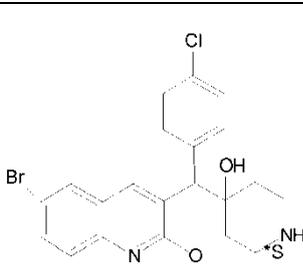
**Tabla 1**

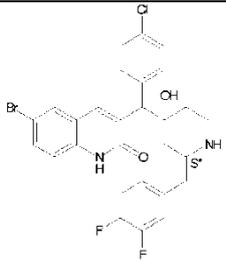
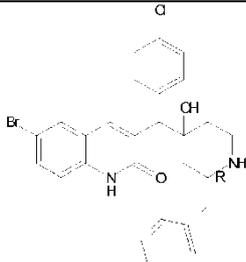
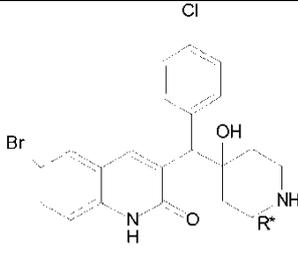
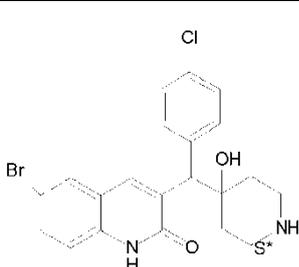
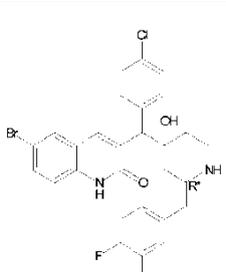
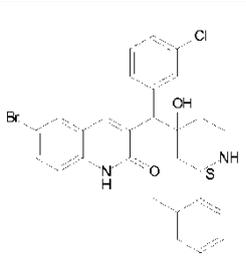
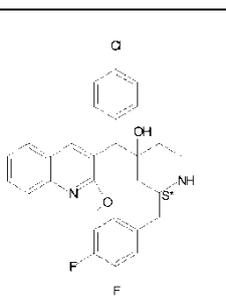
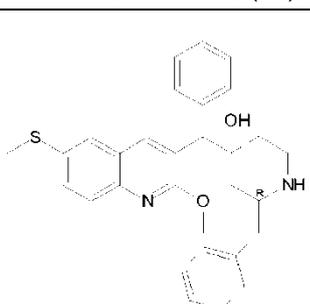
<p>SFC (CO<sub>2</sub>/MeOH/iPA 90/10/0,5) Co. 25; fumarato; (A); Ej. B15* Co. 26; fumarato; (B); Ej. B15*</p>	<p>Gel de sílice, DCM/MeOH 98/2; 15-40 μm, después MeOH/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,5%, 88/12; 5 μm Co. 68; (B); Ej. B31 Co. 69; (A); Ej. B31</p>
<p>Gel de sílice, 15-40 μm, Ciclo /DCM: 30/70 Co. 70; (2R),cis-1; Ej. B18</p> <p>SFC (Chiralpak AD-H, CO<sub>2</sub>/iPrOH/iPA: 70/30/0,3) Co. 31; (2R),cis-4; Ej. B18* Co. 71; (2R),trans-3; Ej. B19 Co. 32; (2R),trans-2; Ej. B19*</p>	<p>SFC (Chiralpak AD-H, CO<sub>2</sub>/EtOH/iPA: 80/20/0,3) Co. 72; (2R),cis-1; Ej. B18 Co. 73; (2R),trans-2; Ej. B19 Co. 74; (2R),cis-3; Ej. B18</p>

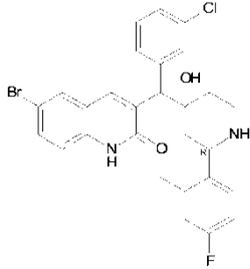
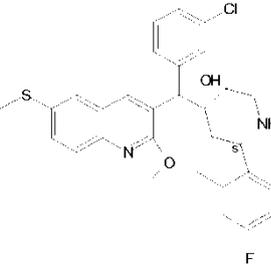
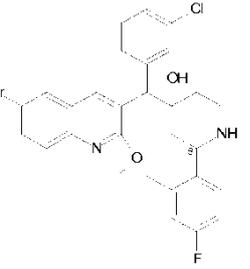
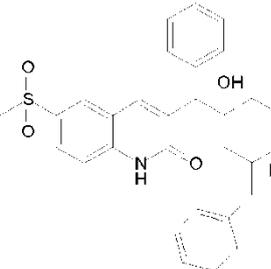
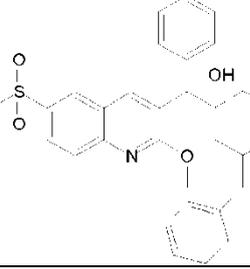
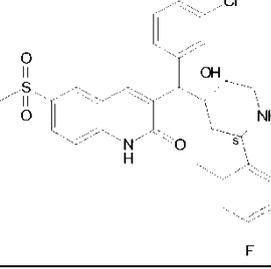
	
<p>SFC (Chiralpak AD-H, CO<sub>2</sub>/iPrOH/iPA: 70/30/0,3) Co. 75; (2R),cis-4; Ej. B14 SiO<sub>2</sub> 15-40 μm, Ciclo /DCM: 30/70 Co. 76; fumarato; (2R),cis-1; Ej. B14</p>	<p>Gel de sílice, 15-40 μm, DCM: 100 Co. 77; fumarato; (2S),cis-1; Ej. B20 SFC (Chiralpak AD-H, CO<sub>2</sub>/MeOH/iPrOH/iPA: 70/15/15/0,3) Co. 78; (2S),trans-2; Ej. B18 Co. 79; (2S),trans-3; Ej. B18 Co. 33; (2S),cis-4; Ej. B20*</p>
	
<p>Gel de sílice, SI60, 15-40 μm, 25 g, DCM/MeOH 90/10 Co. 80; (2R),cis-1; Ej. B9</p>	<p>Gel de sílice, SI60, 15-40 μm, 25 g, DCM/MeOH 85/15 Co. 81; (2R),cis-1; Ej. B26</p>
	
<p>Sunfire C18-5 μm-19 x 150 mm; MeOH/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 85/15 Co. 82; (2R),cis-2; Ej. B2 Co. 83; (2R),cis-1; Ej. B2</p>	<p>Chromasil 10 μm, 65 g; DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 96/4/0,1 Co. 19; (2R),cis-1; Ej. B12*</p>
	
<p>Gel de sílice (Merck 200 g, SiO<sub>2</sub> 15-40 μm, Ciclo/DCM: 30/70 a 10/90). Co. 84; (2R), cis-1; Ej. B2</p>	<p>Gel de sílice (Merck 200 g, SiO<sub>2</sub> 15-40 μm, Ciclo/DCM: 30/70 a 10/90). Co. 17; fumarato; (2R), cis-1; Ej. B11* Co. 18; AAA; (2R), cis-1; Ej. B11*</p>

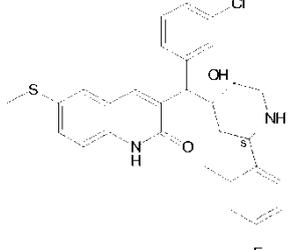
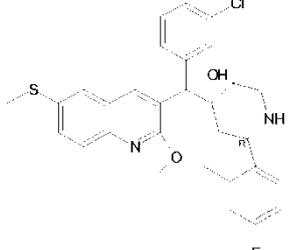
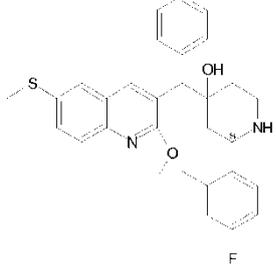
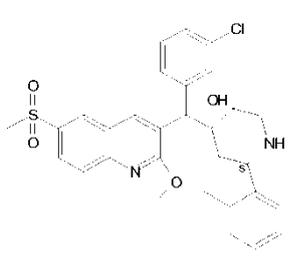
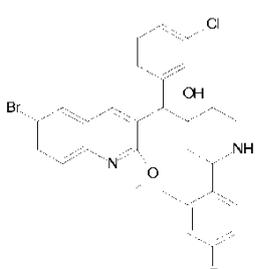
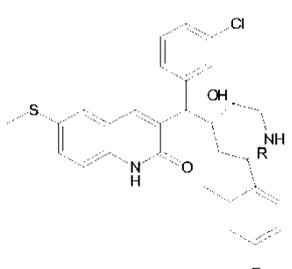
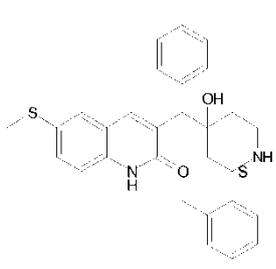
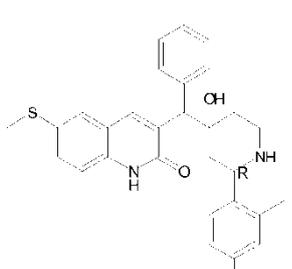
	
<p>Gel de sílice, 15-40 <math>\mu\text{m}</math>, DCM 100 Co. 35; fumarato; (2R),cis-1; Ej. B22* Co. 34; (2R),cis-4; Ej. B21*</p>	<p>Gel de sílice, 15-40 <math>\mu\text{m}</math>, DCM 100 Co. 85; clorhidrato; (2R),cis-1; Ej. B2 Co. 86; clorhidrato; (2R),cis-4; Ej. B2</p>
	
<p>Gel de sílice, Ciclo/EtOAc 80/20 y después SFC Chiralpak AD, CO<sub>2</sub> al 50%, EtOH al 50%, iPA al 0,3% Co. 87; (2R),cis-3; Ej. B20 Co. 88; fumarato; (2R),trans-2; Ej. B19 Co. 89; (2R),cis-1; Ej. B20</p>	<p>Gel de sílice, 15-40 <math>\mu\text{m}</math>, DCM 100 Co. 36; (2R),cis-1; Ej. B22* Co. 15; (2R),cis-4; Ej. B9*</p>
	
<p>Gel de sílice, 15-40 <math>\mu\text{m}</math>, Ciclo/EtOAc: 90/10 Co. 90; fumarato; (2R),cis-1; Ej. B33 SFC (Chiralpak AD-H, CO<sub>2</sub>/EtOH/iPA: 65/35/0,3) Co. 91; (2R),cis-2; Ej. B33 Co. 92; (2R),trans-3; Ej. B19 SiO<sub>2</sub>, 15-40 <math>\mu\text{m}</math>, Ciclo/EtOAc: 90/10 Co. 93; fumarato; (2R),trans-4; Ej. B19</p>	<p>Gel de sílice, 20-45 <math>\mu\text{m}</math>, 450 g; Ciclo al 90% EtOAc al 10% después SFC Chiralpak AD-H, 5 <math>\mu\text{m}</math>, 250 x 20mm iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 70% iPrOH al 30% Co. 37; (2R),trans-3; Ej. B23* Co. 94; fumarato; (2R),cis-4; Ej. B20 SiOH 20-45 <math>\mu\text{m}</math>, 450 g; Ciclo al 90% EtOAc al 10% después Chiralpak IC 5 <math>\mu\text{m}</math>, 250 x 20 mm, iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 60% iPrOH al 40% Co. 95; fumarato; (2R),cis-2; Ej. B18 Co. 96; (2R),trans-1; Ej. B23</p>
	

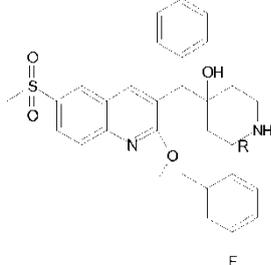
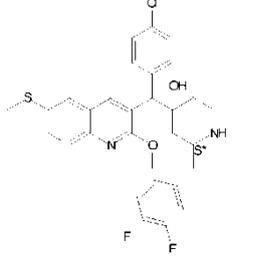
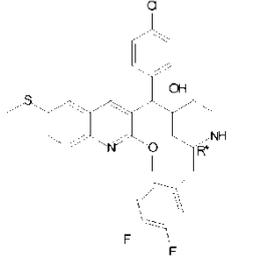
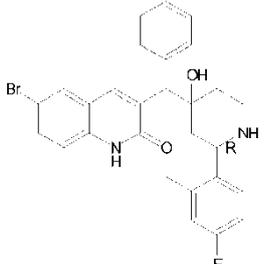
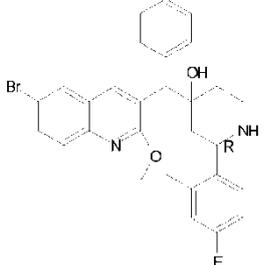
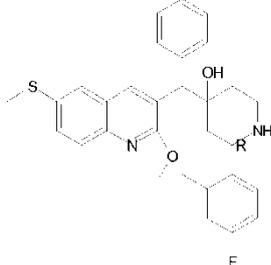
<p>Gel de sílice, 20-45 µm 450 g; Ciclo al 90% EtOAc al 10% después Chiralpak IC, 5 µm, 250 x 20 mm, iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 60% iPrOH al 40%                  Co. 97; (2R),cis-1; Ej. B24                  SFC (Chiralpak AD-H 5 µm, 250 x 20 mm). Fase móvil (0,3% de iPA, 65% de CO<sub>2</sub>, 35% de EtOH)                  SFC (Chiralpak AD-H 5 µm, 250 x 20 mm, 0,3% de iPA, 65% de CO<sub>2</sub>, 35% de EtOH)                  Co. 38; (2R),cis-3; Ej. B24*</p>	<p>SFC (Chiralpak AD-H, CO<sub>2</sub>/EtOH/iPA: 70/30/0,3)                  Co. 98; (2R),cis-2; Ej. B18                  Co. 99; (2R),cis-3; Ej. B18                  Co. 100; (2R),trans-4; Ej. B19                  Co. 101; (2R),trans-1; Ej. B19</p>
	
<p>SFC (Chiralpak AD-H, CO<sub>2</sub>/EtOH/iPA: 70/30/0,3)                  Co. 102; (2R),cis-2; Ej. B18                  Co. 103; (2R),cis-3; Ej. B18</p>	<p>Gel de sílice, 15-40 µm, Ciclo/EtOAc, 90/10                  Co. 104; (2R),trans-1; Ej. B1                  SFC (Chiralpak AD, CO<sub>2</sub>/iPOH/MeOH/iPA 75/12,5/12,5/0,3)                  Co. 105; (2R),trans-3; Ej. B1</p>
	
<p>Gel de sílice, 15-40 µm, Ciclo/EtOAc, 90/10,                  Co. 106; clorhidrato; (2S), trans-1; Ej. B4                  SFC (Chiralpak AD, CO<sub>2</sub>/iPOH/MeOH/iPA 85/7,5/7,5/0,3)                  Co. 107; clorhidrato; (2S),cis-4; Ej. B4                  Co 7; clorhidrato; (2S),cis-2; Ej. B4*                  Co. 108; fumarato; (2S),trans-3; Ej. B4</p>	<p>SFC (Chiralpak AD, CO<sub>2</sub>/iPOH/MeOH/iPA 75/12,5/12,5/0,3)                  Co. 109; clorhidrato; (2R),cis- 4; Ej. B4                  Co. 110; clorhidrato; (2R),cis- 2; Ej. B4</p>
	
<p>Gel de sílice, Ciclo/EtOAc, 80/20,15-40 µm, 450 g                  Co. 111; (2R*),trans-3; Ej. B25                  SFC (Chiralpak AD-H: MeOH/CO<sub>2</sub>/iPA, 30/70/0,3)                  Co. 39; (2R*),cis-2; Ej. B25*                  Co. 112; (2R*),cis-1; Ej. B25</p>	<p>Gel de sílice, B-6720, Ciclo/EtOAc, 95/5,15-40 µm, 450 g                  Co. 113; fumarato; (2S*),cis-2; Ej. B25</p>

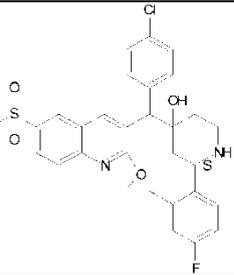
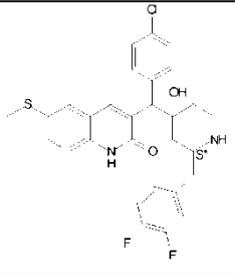
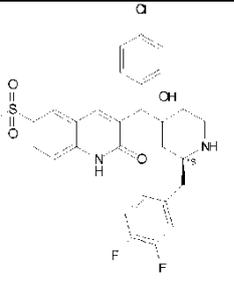
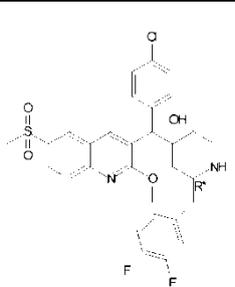
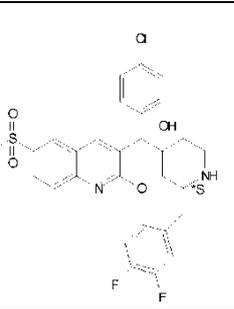
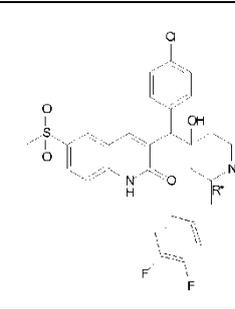
	
<p>Gel de sílice, B6778, Kromasil 10 µm, Ciclo/EtOAc: 90/10 Co. 114; (3R*), (A); Ej. B27</p>	<p>Gel de sílice, 15-40 µm Ciclo /EtOAc: 80/20 Co. 115; fumarato; (2R), cis-2; Ej. B18 Co. 116; (2R), cis-1; Ej. B18</p>
	
<p>Kromasil, 10 µm, Ciclo/EtOAc: 90/10 Co. 41; (3S*), (A); Ej. B27* Co. 117; mezcla; Ej. B27</p>	<p>Flash Gel de sílice, B6927, 20-45 µm, 450 g, Ciclo/EtOAc 90/10 Co. 118; trifluoroacetato; (2R), cis-1; Ej. B18</p>
	
<p>Gel de sílice, 15-40 µm, 450 g, Ciclo/EtOAc 90/10 Co. 119; fumarato; (2R), cis-1; Ej. B28 SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm) CO<sub>2</sub> al 60% iPrOH al 40% e iPA al 0,3% Co. 120; (2R), cis-4; Ej. B28</p>	<p>Gel de sílice, 15-40 µm, 450 g, Ciclo/EtOAc 90/10 despues SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% iPrOH al 40% e iPA al 0,3% Co. 121; clorhidrato; (2R), trans-2; Ej. B26 Co. 122; clorhidrato; (2R), cis-4; Ej. B26</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 50% iPrOH al 50% e iPA al 0,3% Co. 123; (2R*), trans-1; Ej. B6 Co. 11; (2R*), cis-2; Ej. B6*</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 50% iPrOH al 50% e iPA al 0,3% Co. 124; (2S*), cis-1; Ej. B6 Co. 125; (2S*), trans-2; Ej. B6</p>

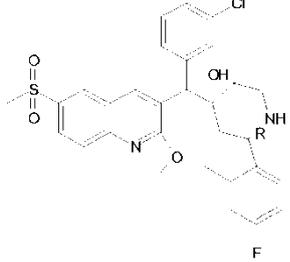
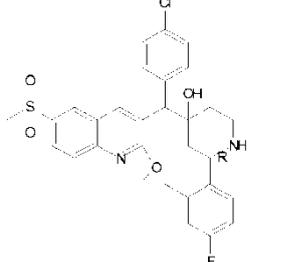
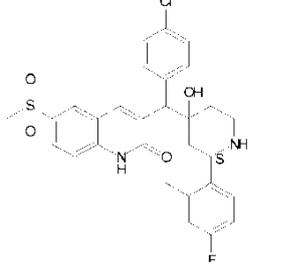
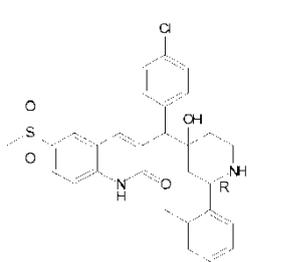
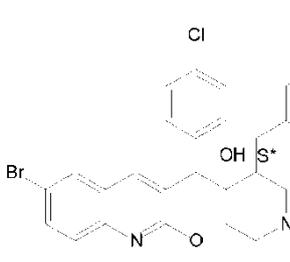
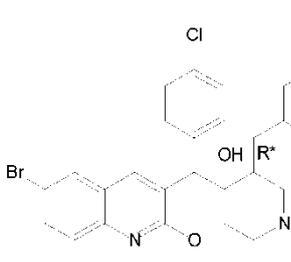
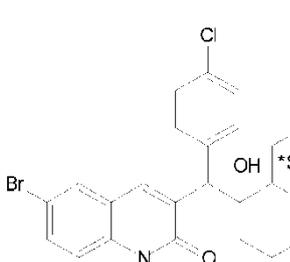
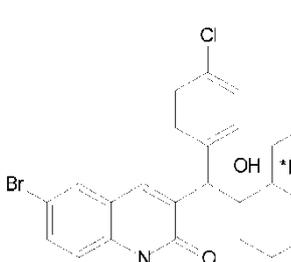
	
<p>SFC Chiralpak AD-HTM (5 <math>\mu</math>m, 20 x 250 mm) CO<sub>2</sub> al 60% EtOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 126; clorhidrato; (2S*),trans-2; Ej. B26 Co. 127; clorhidrato; (2S*),trans-3; Ej. B26 Ciclo/EtOAc, 95/5,15-40 <math>\mu</math>m Co. 40; clorhidrato; (2S*),cis-1; Ej. B26*</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% iPrOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH) en modo isocrático Co. 128; clorhidrato; (2R),trans-3; Ej. B2</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 50% iPrOH al 50% e iPA al 0,3%, después SFC (B6817), Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 50% iPrOH al 50% e iPA al 0,3% (en MeOH) en modo isocrático. Co. 129; clorhidrato; (2R*),trans-1; Ej. B3 Co. 130; clorhidrato; (2R*),cis-2; Ej. B3</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 50% iPrOH al 50% e iPA al 0,3%, después SFC (B6817), Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 50% iPrOH al 50% e iPA al 0,3% (en MeOH) en modo isocrático. Co. 131; clorhidrato; (2S*),cis-1; Ej. B3 Co. 132; clorhidrato; (2S*),trans-2; Ej. B3</p>
	
<p>Gel de sílice, 15-40 <math>\mu</math>m, 450 g, Ciclo/EtOAc: 90/10 después Kromasil 10 <math>\mu</math>m, 60 g, DCM/Ciclo: 50/50 Co. 133; clorhidrato; (2R*),cis-1; Ej. B26 Co. 134; clorhidrato; (2R*),cis-2; Ej. B26</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 75% EtOH al 25% e iPA al 0,3% Co. 135; clorhidrato; (2S),cis-4; Ej. B4 Co. 136; clorhidrato; (2S),trans-3; Ej. B4 Co. 137; clorhidrato; (2S),cis-2; Ej. B4 Ciclo/EtOAc 100:0 a Ciclo/EtOAc 70:30 Co. 138; clorhidrato; (2S),trans-1; Ej. B4</p>
	

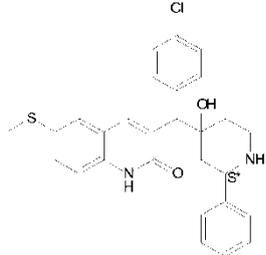
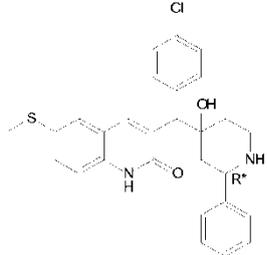
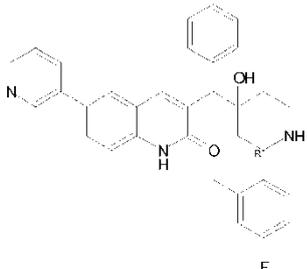
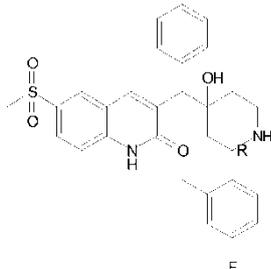
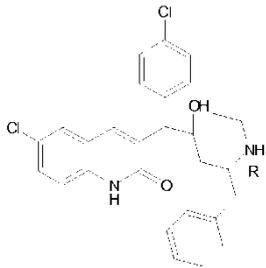
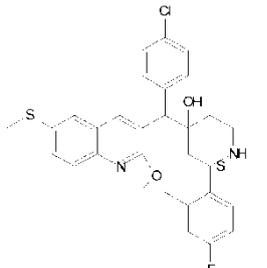
<p>Gel de sílice, Ciclo/EtOAc, 95/5, 15-40 <math>\mu</math>m Co. 139; fumarato; (2S*),cis-1; Ej. B34 SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% EtOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 140; (2S*),cis-4; Ej. B34</p>	<p>Gel de sílice, 15-40 <math>\mu</math>m, 90 g, DCM/EtOAc 97/3 Co. 141; fumarato; (2R),cis-1; Ej. B24 SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 21 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 80% MeOH al 20% e iPA al 0,3% Co. 142; (2R),cis-4; Ej. B24</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 65% iPrOH al 35% e iPA al 0,3% Co. 143; clorhidrato; (2R),cis-4; Ej. B4 Co. 144; clorhidrato; (2R),cis-3; Ej. B4 Co. 145; clorhidrato; (2R),trans-2; Ej. B4 Kromasil, 10 <math>\mu</math>m, 15-40 <math>\mu</math>m, 90 g, DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 95/5/0,1 Co. 146; clorhidrato; (2R),trans-1; Ej. B4</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 21 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 85% iPrOH al 15% e iPA al 0,3% Co. 147; (2S),trans-2; Ej. B1 Gel de sílice, 15-40 <math>\mu</math>m, 450 g, Ciclo/EtOAc: 80/20 Co. 148; (2S),trans-1; Ej. B1</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 75% EtOH al 25% e iPA al 0,3% Co. 149; fumarato; (2S)cis-4; Ej. B1 Co. 150; fumarato; (2S),trans-3; Ej. B1 Co. 151; fumarato; (2S),cis-2; Ej. B1 Gel de sílice, Ciclo/EtOAc 100:0 a Ciclo/EtOAc 70:30 Co. 152; fumarato; (2S),trans-1; Ej. B1</p>	<p>Gel de sílice, 15-40 <math>\mu</math>m, 90 g, DCM/EtOAc 97/3 Co. 153; (2R),cis-1; Ej. B36 SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 21 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 80% MeOH al 20% iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 154; (2R),trans-2; Ej. B36 Co. 155; (2R),trans-3; Ej. B36 Co. 156; (2R),cis-4; Ej. B36</p>
	
<p>Gel de sílice, 15-40 <math>\mu</math>m, 90 g, DCM/EtOAc 97/3 Co. 157; (2R),cis-1; Ej. B24 SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 21 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 80% MeOH al 20% iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 158; (2R),cis-4; Ej. B24</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 21 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 85% iPrOH al 15% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 159; clorhidrato; (2S),cis-3; Ej. B28 Co. 42; clorhidrato; (2S),cis-4; Ej. B28*</p>

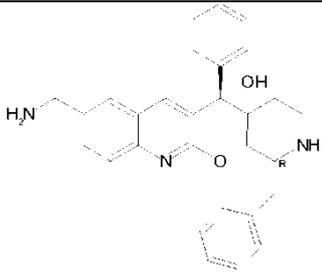
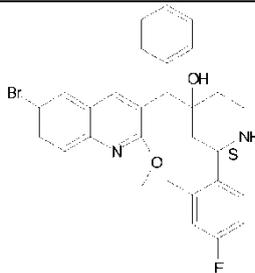
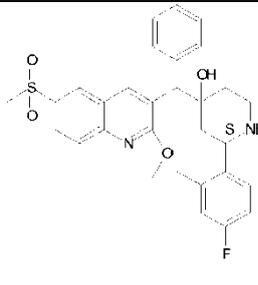
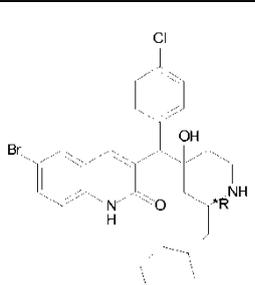
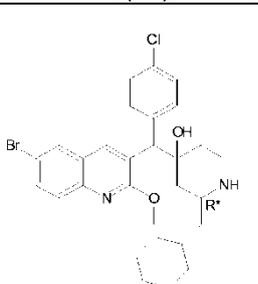
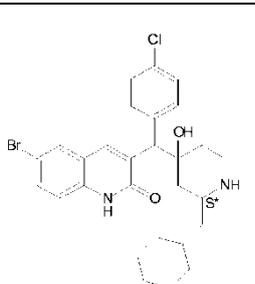
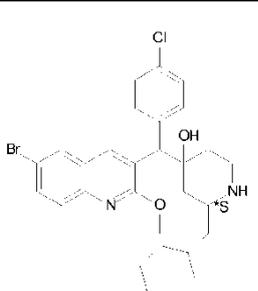
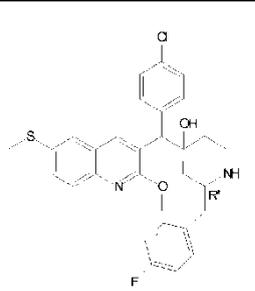
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 21 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 85% iPrOH al 15% e iPA al 0,3% (en MeOH)            Co. 160; clorhidrato; (2S),trans-2; Ej. B28            Co. 161; clorhidrato; (2S),cis-3; Ej. B28            Gel de sílice, 15-40 <math>\mu</math>m, 450 g, Ciclo/EtOAc: 80/20            Co. 162; clorhidrato; (2S),trans-1; Ej. B28</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 70% iPrOH al 15%, MeOH al 15% e iPA al 0,3% (en MeOH)            Co. 163; (2R),trans-1; Ej. B1            Co. 164; fumarato; (2R),cis-3; Ej. B1            Co. 165; fumarato; (2R),cis-4; Ej. B1            Co. 166; fumarato; (2R),trans-2; Ej. B1</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 65% EtOH al 17,5% iPrOH al 17,5% e iPA al 0,3% (en MeOH)            Co. 167; (2S),trans-1; Ej. B24            Co. 168; (2S),trans-2; Ej. B24            Co. 169; fumarato; (2S),cis-3; Ej. B24            Co. 170; fumarato; (2S),cis-4; Ej. B24</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 21 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 85% iPrOH al 15% e iPA al 0,3% (en MeOH) en modo isocrático            Co. 171; (2S),trans-2; Ej. B30            Co. 172; (2S),trans-1; Ej. B30</p>
	
<p>Gel de sílice Kromasil, 10 <math>\mu</math>m, 15-40 <math>\mu</math>m, 90 g, DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 95/5/0,1            Co. 173; (2R),trans-1; Ej. B1</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 70% MeOH al 30% e iPA al 0,3% (en MeOH)            Co. 174; (2R),cis-1; Ej. B28            Co. 175; (2R),cis-2; Ej. B28            Co. 176; (2R),trans-3; Ej. B28            Co. 177; clorhidrato; (2R),trans-4; Ej. B28</p>
	

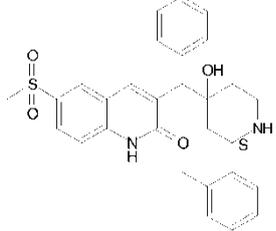
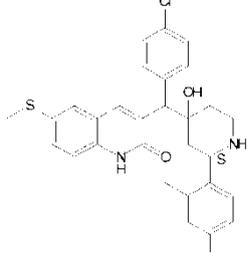
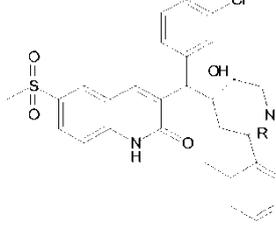
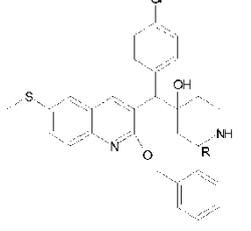
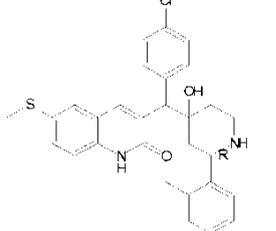
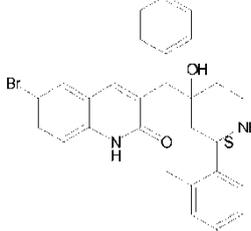
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% iPrOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH)</p> <p>Co. 178; (2S),trans-1; Ej. B28            Co. 179; (2S),trans-2; Ej. B28            Co. 180; (2S),cis-3; Ej. B28            Co. 181; (2S),cis-4; Ej. B28</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 21 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% iPrOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH)</p> <p>Co. 182; clorhidrato; (2R),trans-1; Ej. B28            Co. 183; clorhidrato; (2R),trans-3; Ej. B28</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% iPrOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH)</p> <p>Co. 184; (2R),trans-1; Ej. B30            Co. 185; (2R),cis-2; Ej. B30            Co. 186; (2R),trans-3; Ej. B30            Co. 187; (2R),cis-4; Ej. B30</p>	<p>Gel de sílice, Ciclo/EtOAc 80/20 y después SFC Chiralpak AD, CO<sub>2</sub> al 50%, EtOH al 50%, iPA al 0,3%</p> <p>Co. 188; fumarato; (2S*),cis-1; Ej. B33            Co. 189; (2S*),cis-4; Ej. B33</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% EtOH al 20% iPrOH al 20% e iPA al 0,3% (en MeOH)</p> <p>Co. 190; (2R*),cis-1; Ej. B33</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 95% MeOH al 5% e iPA al 0,3% (en MeOH)</p> <p>Co. 191; (2R*),cis-3; Ej. B33</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 75% EtOH al 25% e iPA al 0,3% (en MeOH)</p> <p>Co. 192; clorhidrato; (2R),trans-1; Ej. B29            Co. 43; clorhidrato; (2R),trans-2; Ej. B29*</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 75% EtOH al 25% e iPA al 0,3% (en MeOH)</p> <p>Co. 193; (2R),trans-1; Ej. B1            Co. 61; (2R),trans-2; Ej. B29*            Co. 194; (2R),cis-3; Ej. B1</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 21 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% iPrOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH)</p> <p>Co. 195; (2R),trans-1; Ej. B33            Co. 196; (2R),cis-2; Ej. B33            Co. 197; (2R),trans-3; Ej. B33            Co. 198; (2R),cis-4; Ej. B33</p>

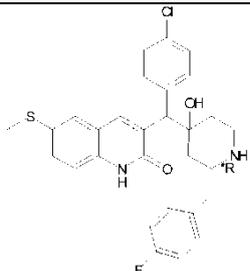
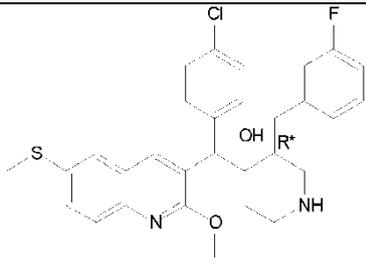
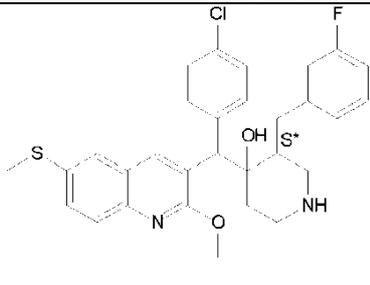
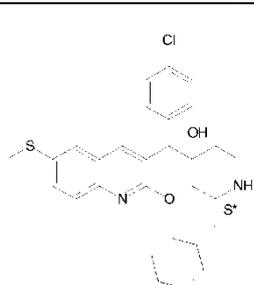
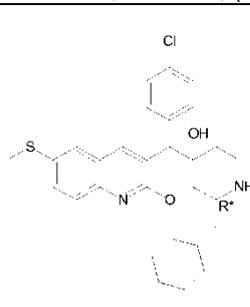
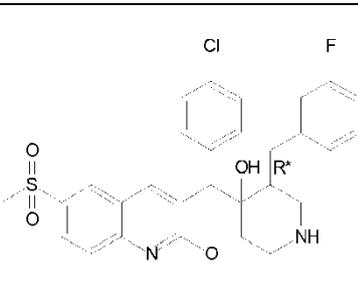
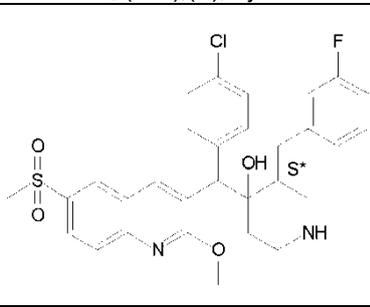
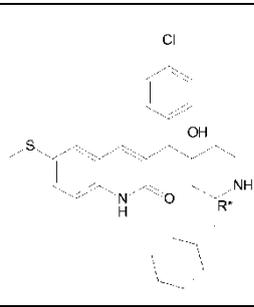
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% EtOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 199; (2S),trans-2; Ej. B30</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 75% EtOH al 25% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 200; (2S),trans-4; Ej. B30</p> <p>Gel de sílice, 15-40 µm, 90 g, DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 97/3/0,1 Co. 201; fumarato; (2S),cis-1; Ej. B30</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% EtOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 202; (2S),cis-3; Ej. B30</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% EtOH al 20% iPrOH al 20% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 203; (2S*),cis-1; Ej. B33</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 95% MeOH al 5% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 204; clorhidrato; (2S*),cis-4; Ej. B33</p>
	
<p>SiO<sub>2</sub>, 20-45 µm, 450 g, Ciclo/EtOAc 90/10 Co. 205; clorhidrato; (2S*),cis -1; Ej. B36</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 95% MeOH al 5% e iPA al 0,3% (en MeOH) en modo isocrático. Co. 206; clorhidrato; (2S*),trans-3; Ej. B36</p> <p>Gel de sílice, 20-45 µm, 450 g, Ciclo/EtOAc 90/10 Co. 207; clorhidrato; (2S*),trans-2; Ej. B36</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 95% MeOH al 5% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 208; clorhidrato; (2S*),cis-4; Ej. B36</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 70% EtOH al 30% e iPA al 0,3%(en MeOH) Co. 209; (2R*),cis-1; Ej. B24 Co. 210; (2R*),cis-3; Ej. B24</p>
	
<p>Gel de sílice 20-45 µm, 450 g, Ciclo/EtOAc 90/10 Co. 211; (2*S),cis-1; Ej. B24</p>	<p>Gel de sílice, 20-45 µm 450 g, Ciclo/EtOAc 90/10 Co. 212; clorhidrato; (2R*),trans-2; Ej. B36</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% EtOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 213; fumarato; (2R*),trans-4; Ej. B36</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 70% EtOH al 30% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 214; fumarato; (2R*),cis-1; Ej. B36 Co. 215; fumarato; (2R*),cis-3; Ej. B36</p>

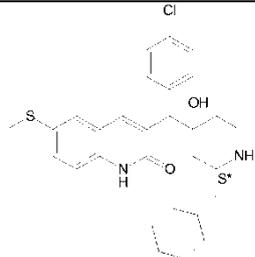
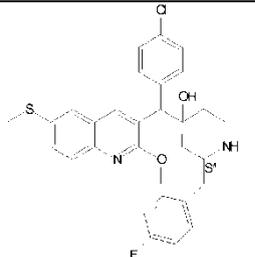
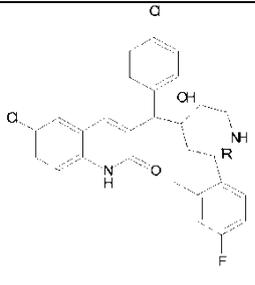
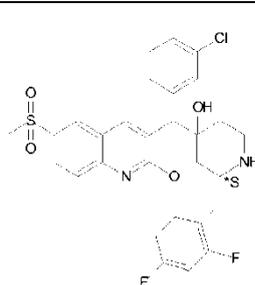
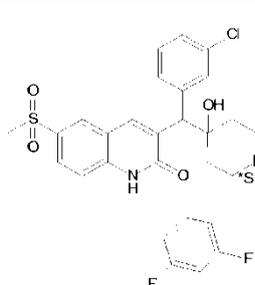
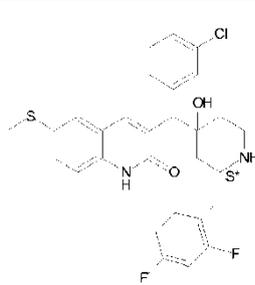
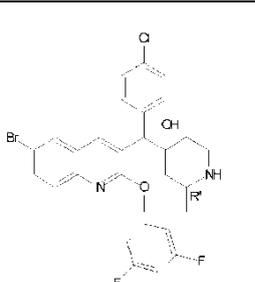
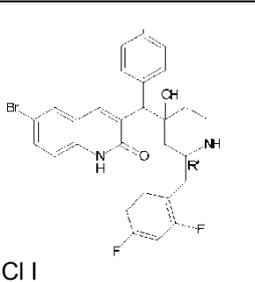
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 65% EtOH al 17,5% iPrOH al 17,5% e iPA al 0,3% (en MeOH)</p> <p>Co. 44; (2R),trans-1; Ej. B30*</p> <p>Co. 45; (2R),trans-2; Ej. B30*</p> <p>Co. 46; (2R),cis-3; Ej. B30*</p> <p>Co. 47; (2R),cis-4; Ej. B30*</p>	<p>Gel de sílice, 15-40 µm, 300 g, DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 95/5/0,1</p> <p>Co. 216; (2R),cis-1; Ej. B30</p> <p>Co. 217; (2R),trans-2; Ej. B30</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% EtOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH)</p> <p>Co. 218; (2R),trans-3; Ej. B30</p> <p>Co. 219; (2R),cis-4; Ej. B30</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 75% EtOH al 25% e iPA al 0,3% (en MeOH)</p> <p>Co. 220; clorhidrato; (2S),trans-4; Ej. B28</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% EtOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH)</p> <p>Co. 221; clorhidrato; (2S),cis-3; Ej. B28</p> <p>Co. 222; clorhidrato; (2S),trans-2; Ej. B28</p> <p>Gel de sílice, 15-40 µm, 90 g, DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 97/3/0,1</p> <p>Co. 223; clorhidrato; (2S),cis-1; Ej. B28</p>	<p>Gel de sílice, 15-40 µm, 300 g, DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 95/5/0,1</p> <p>Co. 224; clorhidrato; (2R), trans-2; Ej. B28</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% EtOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH)</p> <p>Co. 225; clorhidrato; (2R), trans-3; Ej. B28</p>
	
<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g MATREX), DCM al 80%/Ciclo al 20%</p> <p>Co. 226; (3S*), (B); Ej. B31</p> <p>Co. 227; (3S*), (A); Ej. B31</p>	<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g MATREX), DCM al 80%/Ciclo al 20%</p> <p>Co. 48; (3R*), (B); Ej. B31*</p> <p>Co. 228; (3R*), (A); Ej. B31</p>
	

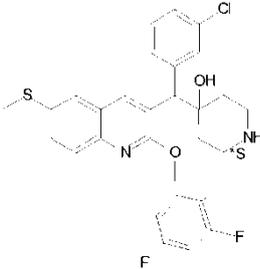
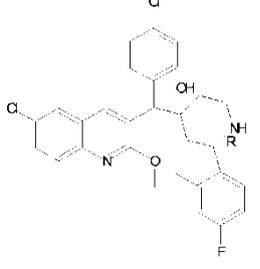
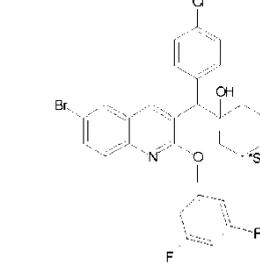
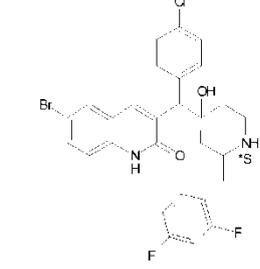
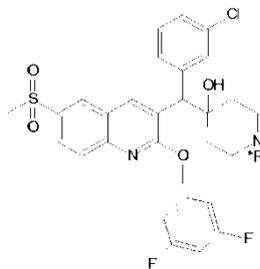
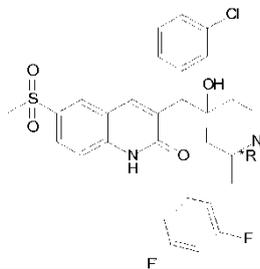
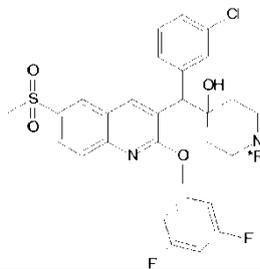
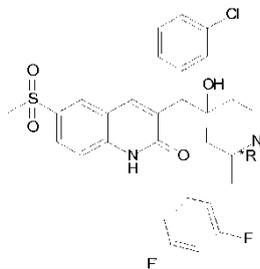
<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 20-45 <math>\mu</math>m, 450 g MATREX), DCM al 80%/Ciclo al 20% Co. 49; clorhidrato; (3S*), (A); Ej. B32*</p>	<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 20-45 <math>\mu</math>m, 450 g MATREX), DCM al 80%/Ciclo al 20% Co. 229; clorhidrato; (3R*), (B); Ej. B32</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 20 x 250 mm), 3 ml/min, 35°C, 10 MPa (100 bar), CO<sub>2</sub> al 50% MeOH al 25% e iPrOH al 25% Co. 230; clorhidrato; (2S*), cis-3; Ej. B28 SiO<sub>2</sub>, 15-40 <math>\mu</math>m, 300 g, Ciclo/EtOAc 95/5 a 85/15 Co. 231; clorhidrato; (2S*), trans-2; Ej. B28 Co. 232; clorhidrato; (2S*), trans-1; Ej. B28</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 20 x 250 mm), 3 ml/min, 35°C, 10 MPa (100 bar), CO<sub>2</sub> al 60% MeOH al 20% e iPrOH al 20% Co. 233; clorhidrato; (2R*), cis-3; Ej. B28 Gel de sílice, 15-40 <math>\mu</math>m, 300 g, Ciclo/EtOAc 85/15 Co. 234; clorhidrato; (2R*), trans-1; Ej. B28 SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 20 x 250 mm), 3 ml/min, 35°C, 10 MPa (100 bar), CO<sub>2</sub> al 60% MeOH al 20% e iPrOH al 20% Co. 235; clorhidrato; (2R*), cis-2; Ej. B28</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 75% EtOH al 25% e iPA al 0,3% (en MeOH) en modo isocrático Co. 236; clorhidrato; (2R), trans-1; Ej. B28</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% iPrOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 237; clorhidrato; (2R), trans-3; Ej. B28 Co. 238; clorhidrato; (2R), trans-1; Ej. B28</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 70% iPrOH al 30% Co. 239; clorhidrato; (2R), cis-4; Ej. B2 Co. 5; clorhidrato; (2R), trans-3; Ej. B2* SFC Chiralpak IC (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 60% iPrOH al 40% Co. 240; clorhidrato; (2R), cis-2; Ej. B2 Co. 241; clorhidrato; (2R), trans-1; Ej. B2</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 70% EtOH al 15% iPrOH al 15% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 242; (2S), trans-1; Ej. B33 Co. 243; (2S), cis-2; Ej. B33 SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% EtOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 244; (2S), cis-3; Ej. B33 Co. 245; (2S), trans-4; Ej. B33</p>

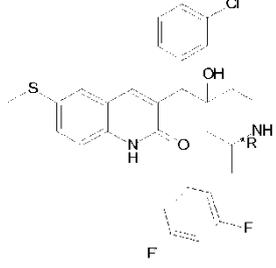
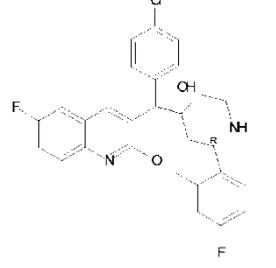
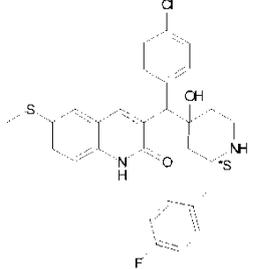
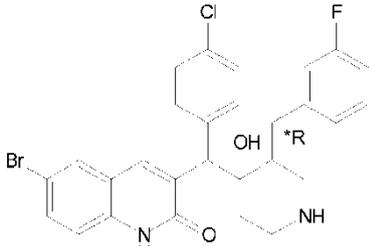
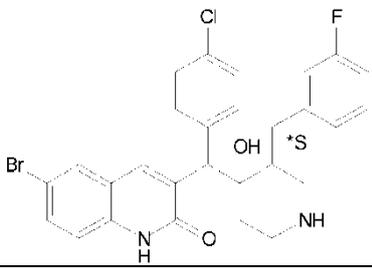
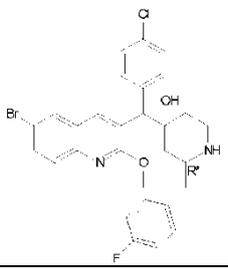
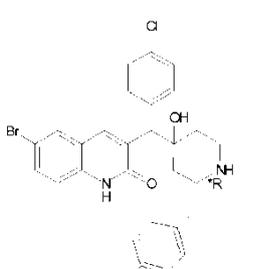
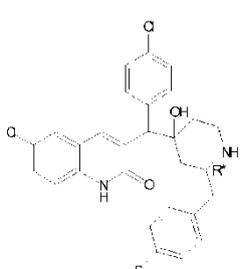
	
<p>Gel de sílice (B6927, 20-45 µm, 450 g, Ciclo/EtOAc 90/10) Co. 246; (2R),cis-1; Ej. B20</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 65% EtOH al 35% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 247; (2S),trans-1; Ej. B1 Co. 248; (2S),trans-2; Ej. B1 Co. 249; (2S),cis-3; Ej. B1 Co. 250; (2S),cis-4; Ej. B1</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% MeOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 251; (2S),cis-1; Ej. B30 SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 50% MeOH al 50% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 252; (2S),trans-2; Ej. B30 SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 65% MeOH al 35% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 253; (2S),trans-4; Ej. B30</p>	<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 15-40 µm 300 g MERCK), DCM al 98% EtOAc al 2% Co. 254; clorhidrato; (2R*), (A); Ej. B3 Co. 255; clorhidrato; (2R*), (B); Ej. B3</p>
	
<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 15-40 µm, 300 g MERCK), DCM al 98% EtOAc al 2% Co. 256; (2R*), (A); Ej. B18 Co. 257; (2R*), (B); Ej. B18</p>	<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 15-40 µm, 300 g MERCK), DCM al 98% EtOAc al 2% Co. 6; clorhidrato; 41873312(2S*), (A); Ej. B3* Co. 258; clorhidrato; (2S*), (B); Ej. B3</p>
	

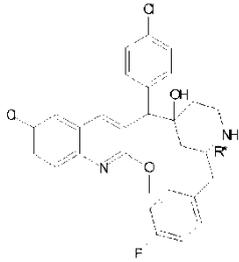
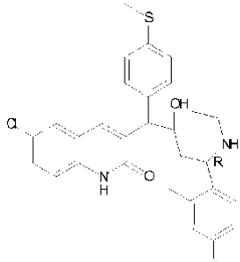
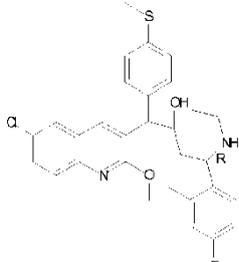
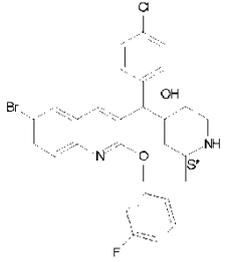
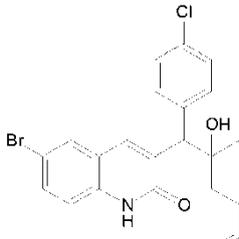
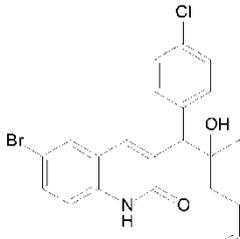
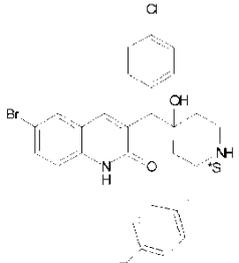
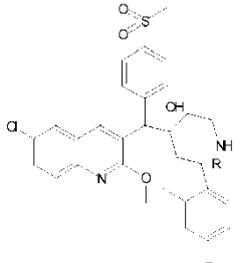
<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 15-40 <math>\mu</math>m, 300 g MERCK), DCM al 98% EtOAc al 2% Co. 259; (2S*), (A); Ej. B18</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 65% EtOH al 35% Co. 260; (2R*), trans-1; Ej. B24 Co. 261; (2R*), cis-2; Ej. B24 Co. 262; (2R*), cis-4; Ej. B24</p>
 <p style="text-align: center;">F</p>	 <p style="text-align: center;">F</p>
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 50% MeOH al 50% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 263; clorhidrato; (2S), trans-2; Ej. B28 SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 65% MeOH al 35% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 264; clorhidrato; (2S), cis-3; Ej. B28 Co. 265; clorhidrato; (2S), trans-4; Ej. B28</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% EtOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 266; clorhidrato; (2S), trans-4; Ej. B28 SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 70% EtOH al 15% iPrOH al 15% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 267; clorhidrato; (2S), cis-2; Ej. B28 Co. 268; clorhidrato; (2S), trans-1; Ej. B28</p>
 <p style="text-align: center;">F</p>	 <p style="text-align: center;">F</p>
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 65% EtOH al 17,5% iPrOH al 17,5% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 269; clorhidrato; (2R), cis-4; Ej. B28 Co. 270; clorhidrato; (2R), cis-3; Ej. B28 Co. 271; clorhidrato; (2R), trans-2; Ej. B28 Co. 272; clorhidrato; (2R), trans-1; Ej. B28</p>	<p>Gel de sílice, 15-40 <math>\mu</math>m, 300 g, DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 97,5/2,5/0,1 Co. 273; (2R), cis-1; Ej. B30 SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% MeOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 274; (2R), cis-2; Ej. B30 SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% MeOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 275; (2R), trans-3; Ej. B30 Co. 276; (2R), trans-4; Ej. B30</p>
 <p style="text-align: center;">F</p>	 <p style="text-align: center;">F</p>
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 60% MeOH al 40% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 277; clorhidrato; (2R), trans-4; Ej. B28 Co. 278; clorhidrato; (2R), trans-3; Ej. B28</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 65% EtOH al 35% e iPA al 0,3% (en MeOH) Co. 279; clorhidrato; (2S), trans-2; Ej. B29 Co. 280; clorhidrato; (2S), trans-1; Ej. B29</p>

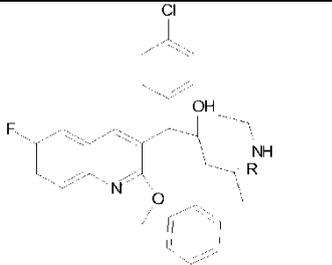
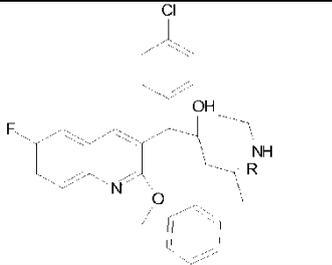
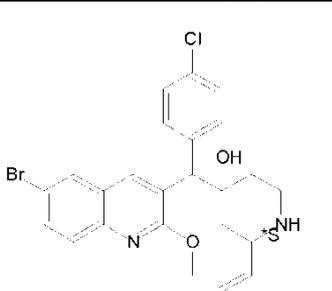
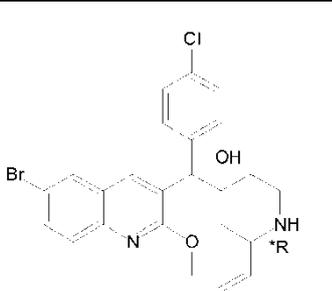
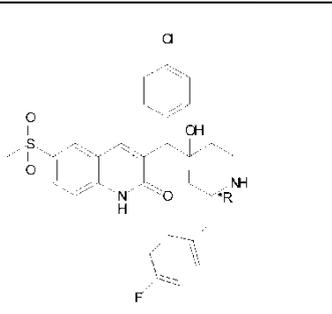
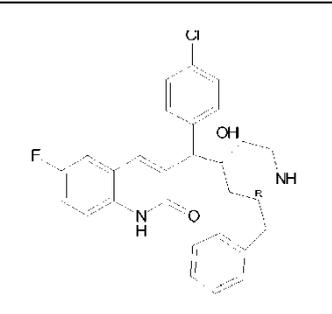
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 65% EtOH al 35% Co. 281; clorhidrato; (2R*),cis-2; Ej. B26 Co. 282; clorhidrato; (2R*),cis-4; Ej. B26</p>	<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 15-40 µm, 300 g MERCK), DCM al 98% EtOAc al 2% Co. 283; (3R*), (A); Ej. B31 Co. 284; fumarato; (3R*), (B); Ej. B31</p>
	
<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 15-40 µm, 300 g MERCK), DCM al 98% EtOAc al 2% Co. 285; (3S*), (A); Ej. B27 Co. 286; fumarato; (3S*), (B); Ej. B27</p>	<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 20-45 µm, 450 g MATREX), Ciclo al 90% EtOAc al 10% Co. 287; (2S*), (B); Ej. B20 Co. 288; fumarato; (2S*), (A); Ej. B20</p>
	
<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 20-45 µm, 450 g MATREX), Ciclo al 90% EtOAc al 10% Co. 289; fumarato; (2R*), (A); Ej. B18 Co. 290; (2R*), (B); Ej. B18</p>	<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 15-40 µm, 300 g MERCK), DCM al 98% EtOAc al 2% Co. 291; (3R*), (A); Ej. B31 Co. 292; (3R*), (B); Ej. B31</p>
	
<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 15-40 µm, 300 g MERCK), DCM al 98% EtOAc al 2% Co. 293; (3S*), (A); Ej. B31 Co. 294; (3S*), (B); Ej. B31</p>	<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 20-45 µm, 450 g MATREX), Ciclo al 90% EtOAc al 10% Co. 295; clorhidrato; (2R*), (A); Ej. B3 Co. 296; clorhidrato; (2R*), (B); Ej. B3</p>

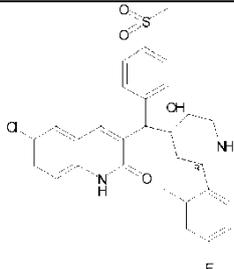
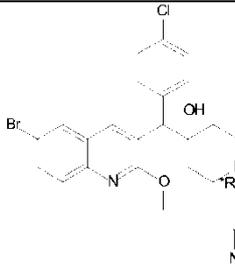
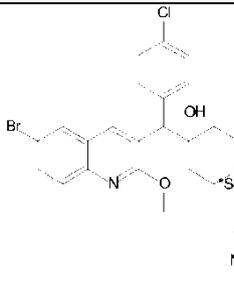
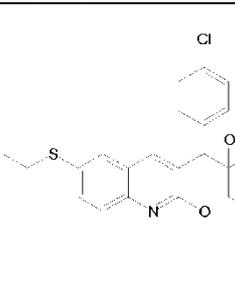
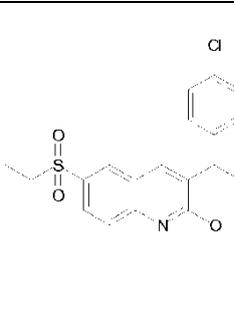
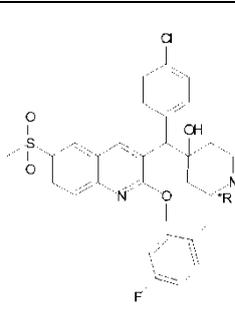
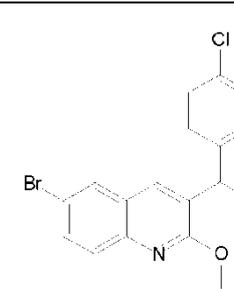
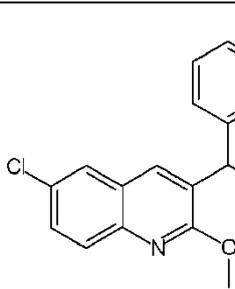
	
<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 20-45 µm, 450 g MATREX), Ciclo al 90% EtOAc al 10%</p> <p>Co. 297; clorhidrato; (2S*), (B); Ej. B3 Co. 298; clorhidrato; (2S*), (A); Ej. B3</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 70% EtOH al 30%</p> <p>Co. 299; (2S*), trans-1; Ej. B33 Co. 300; (2S*), cis-2; Ej. B33 Co. 301; (2S*), cis-3; Ej. B33 Co. 302; (2S*), trans-4; Ej. B33</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 75% MeOH al 12,5% iPrOH al 12,5%</p> <p>Co. 303; clorhidrato; (2R), trans-3; Ej. B4 SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 60% MeOH al 40%</p> <p>Co. 304; clorhidrato; (2R), trans-2; Ej. B4</p>	<p>SFC Chiralcel OD-H (5 µm, 250 x 20 mm), iPA 0%; CO<sub>2</sub> al 70% MeOH al 30%</p> <p>Co. 305; trifluoroacetato; (2S*), cis-2; Ej. B24 Co. 306; trifluoroacetato; (2S*), cis-1; Ej. B24</p>
	
<p>SFC Chiralcel OD-H (5 µm, 250 x 20 mm), iPA al 0%; CO<sub>2</sub> al 70% MeOH al 30%</p> <p>Co. 307; clorhidrato; (2S*), cis-2; Ej. B36 Co. 308; clorhidrato; (2S*), cis-1; Ej. B36</p>	<p>SFC Chiralcel OD-H (5 µm, 250 x 20 mm), iPA 0%; CO<sub>2</sub> al 70% MeOH al 30%</p> <p>Co. 309; clorhidrato; (2S*), cis-2; Ej. B36 Co. 310; clorhidrato; (2S*), cis-1; Ej. B36 SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm), iPA al 0%; CO<sub>2</sub> al 70% iPrOH al 30%</p> <p>Co. 311; clorhidrato; (2S*), trans-4; Ej. B36 Co. 312; clorhidrato; (2S*), trans-3; Ej. B36</p>
	 <p>Cl I</p>

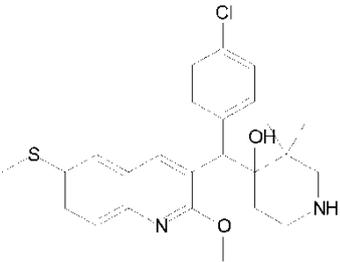
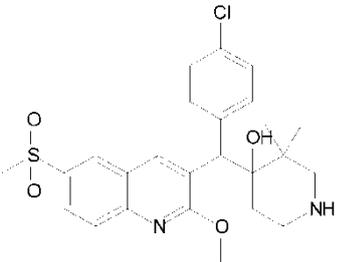
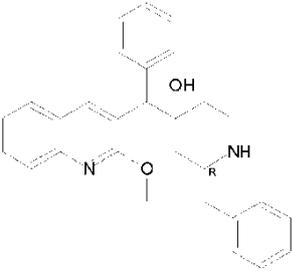
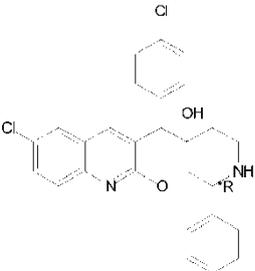
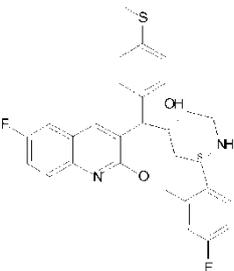
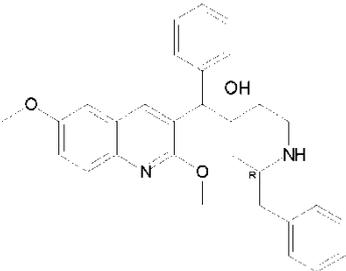
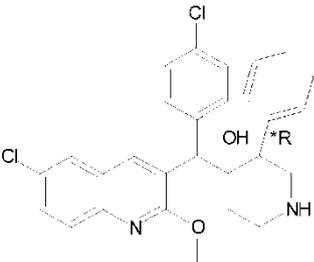
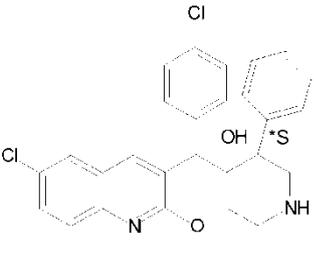
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0%; CO<sub>2</sub> al 70% EtOH al 15% iPrOH al 15%            Co. 313; trifluoroacetato; (2R*),cis-4; Ej. B34            Co. 51; trifluoroacetato; (2R*),cis-3; Ej. B34*</p>	<p>SFC (Chiralpak AD-H 5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0%; CO<sub>2</sub> al 70% EtOH al 15% iPrOH al 15%            Co. 314; clorhidrato; (2R*),cis-4; Ej. B28            Co. 315; clorhidrato; (2R*),cis-3; Ej. B28            Co. 316; clorhidrato; (2R*),trans-1; Ej. B28            Co. 317; clorhidrato; (2R*),trans-2; Ej. B28</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 70% iPrOH al 30%            Co. 50; trifluoroacetato; (2S*),cis-2; Ej. B33*            Co. 318; (2S*),cis-1; Ej. B33</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 60% MeOH al 40%            Co. 1; (2R),cis-1; Ej. B1*            SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 75% MeOH al 12,5% iPrOH al 12,5%            Co. 2; (2R),trans-2; Ej. B1*            Co. 3; (2R),trans-3; Ej. B1*            Co. 4; (2R),cis-4; Ej. B1*</p>
	
<p>SFC Chiralpak IC (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 70% MeOH al 15% iPrOH al 15%            Co. 319; trifluoroacetato; (2S*),cis-2; Ej. B34            Co. 320; (2S*),cis-1; Ej. B34</p>	<p>SFC Chiralpak IC (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 70% MeOH al 15% iPrOH al 15%            Co. 321; clorhidrato; (2S*),cis-2; Ej. B28            Co. 322; clorhidrato; (2S*),cis-1; Ej. B28            SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0%; CO<sub>2</sub> al 70% EtOH al 30%            Co. 323; clorhidrato; (2S*),trans-4; Ej. B28            Co. 324; clorhidrato; (2S*),trans-3; Ej. B28</p>
	
<p>SFC Chiralpak IC (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0%; CO<sub>2</sub> al 80% MeOH al 20%            Co. 325; trifluoroacetato; (2R*),cis-3; Ej. B24            SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0%; CO<sub>2</sub> al 70% iPrOH al 30%            Co. 326; trifluoroacetato; (2R*),cis-2; Ej. B24,</p>	<p>SFC Chiralpak IC (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0%; CO<sub>2</sub> al 80% MeOH al 20%            Co. 327; clorhidrato; (2R*),cis-3; Ej. B36            SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0%; CO<sub>2</sub> al 70% iPrOH al 30%            Co. 328; clorhidrato; (2R*),cis-2; Ej. B36</p>
	

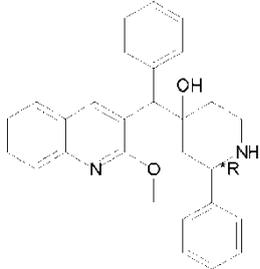
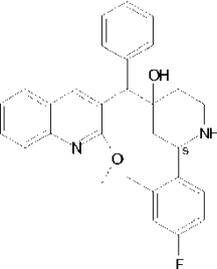
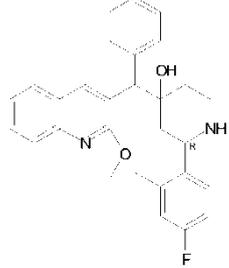
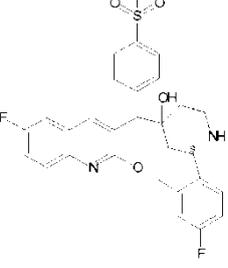
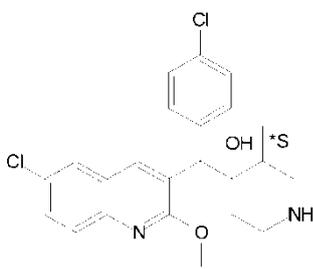
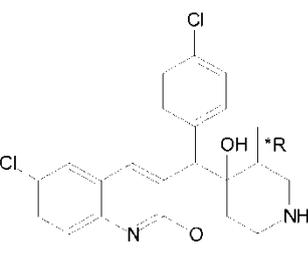
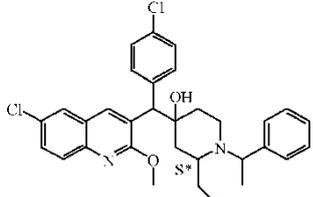
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm), iPA al 0%; CO<sub>2</sub> al 70% iPrOH al 30% Co. 329; clorhidrato; (2R*),trans-1; Ej. B26</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 60% iPrOH al 40% Co. 330; fumarato; (2R),trans-1; Ej. B35 Co. 331; fumarato; (2R),trans-2; Ej. B35 Co. 332; fumarato; (2R),cis-3; Ej. B35</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 70% EtOH al 30% Co. 333; clorhidrato; (2S*),cis-3; Ej. B26 Co. 334; clorhidrato; (2S*),cis-2; Ej. B26</p>	<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 20-45 µm, 450 g MATREX). Fase móvil (DCM al 80%/Ciclo al 20%) Co. 335; (3R*), (A); Ej. B32</p>
	
<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 20-45 µm 450 g MATREX), DCM al 80%/Ciclo al 20% Co. 336; (3S*), (B); Ej. B32</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 60% EtOH al 20% iPrOH al 20% Co. 337; (2R*),trans-1; Ej. B25 Co. 338; (2R*),cis-2; Ej. B25 Co. 339; (2R*),trans-3; Ej. B25 Co. 340; (2R*),cis-4; Ej. B25</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 60% EtOH al 20% iPrOH al 20% Co. 341; clorhidrato; (2R*),cis-2; Ej. B26 Co. 342; clorhidrato; (2R*),cis-4; Ej. B26</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; gradiente CO<sub>2</sub>/ETIP de 80/20 a 60/40 Co. 343; clorhidrato; (2R*),cis-4; Ej. B2 Co. 344; clorhidrato; (2R*),cis-2; Ej. B2</p>

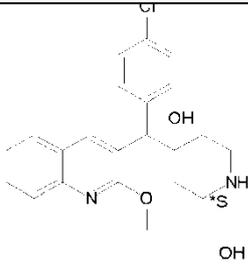
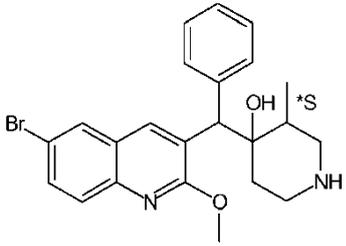
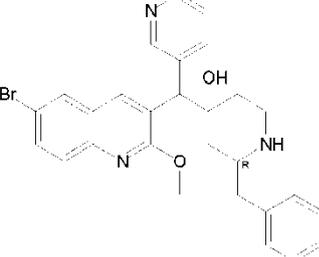
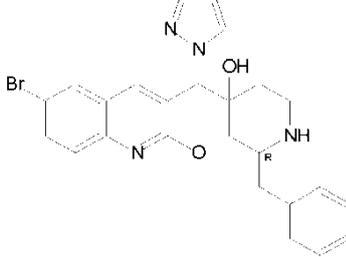
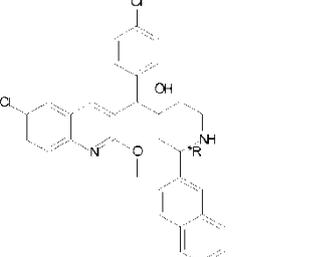
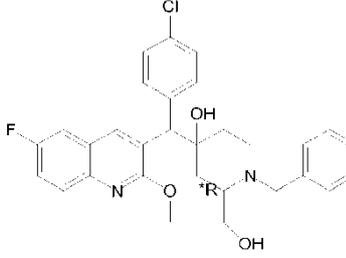
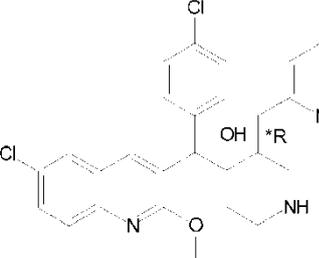
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 μm, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; gradiente CO<sub>2</sub>/ETIP de 80/20 a 60/40            Co. 345; fumarato; (2R*),trans-1; Ej. B23            Co. 346; fumarato; (2R*),cis-2; Ej. B23            Co. 347; fumarato; (2R*),trans-3; Ej. B23            Co. 348; fumarato; (2R*),cis-4; Ej. B23</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 μm, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 60% iPrOH al 40%            Co. 349; clorhidrato; (2R),trans-1; Ej. B2            Co. 350; clorhidrato; (2R),trans-2; Ej. B2</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 μm, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 60% iPrOH al 40%            Co. 351; (2R),trans-1; Ej. B1            Co. 352; (2R),trans-2; Ej. B1            Co. 353; fumarato; (2R),cis-3; Ej. B1            Co. 354; fumarato; (2R),cis-4; Ej. B1</p>	<p>SFC Chiralpak IC (5 μm, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 80% ETIP al 20%            Co. 355; (2S*),cis-1; Ej. B25            Co. 356; (2S*),cis-2; Ej. B25            Co. 357; (2S*),trans-3; Ej. B25            Co. 358; (2S*),trans-4; Ej. B25</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 μm, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 70% EtOH al 15% iPrOH al 15%            Co. 359; clorhidrato; (2S*), (A); Ej. B6            Co. 360; clorhidrato; (2S*), (B); Ej. B6</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 μm, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 70% EtOH al 30%            Co. 361; clorhidrato; (2R*), (A); Ej. B6            Co. 362; clorhidrato; (2R*), (B); Ej. B6</p>
	

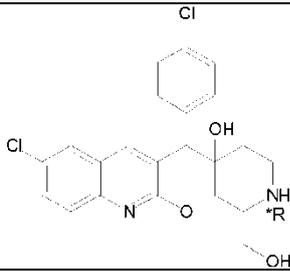
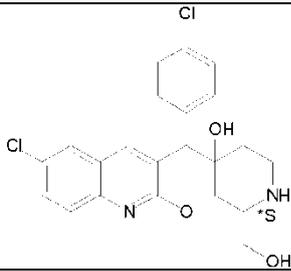
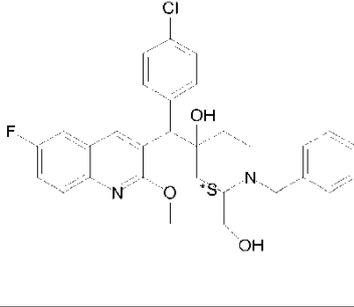
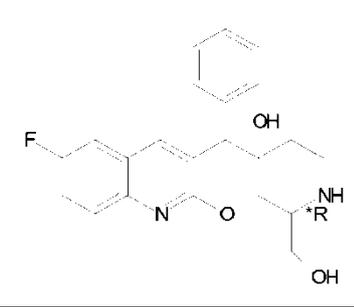
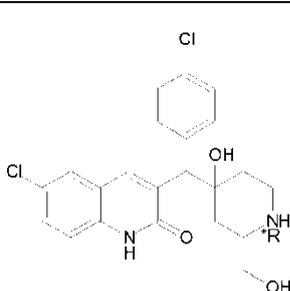
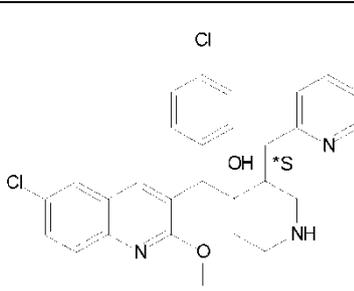
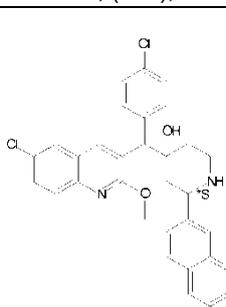
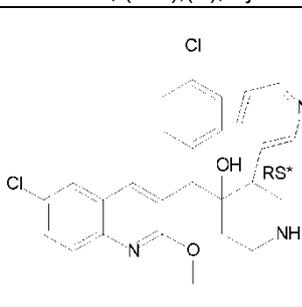
<p>SFC Chiralpak IC (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 80% ETIP al 20%</p> <p>Co. 363; clorhidrato; (2S*),cis-1; Ej. B26  Co. 364; clorhidrato; (2S*),trans-4; Ej. B26  Co. 365; clorhidrato; (2S*),cis-2; Ej. B26</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 65% EtOH al 17,5% iPrOH al 17,5%</p> <p>Co. 366; (2R),trans-1; Ej. B1  Co. 367; (2R),trans-2; Ej. B1  Co. 368; fumarato; (2R),cis-3; Ej. B1  Co. 369; fumarato; (2R),cis-4; Ej. B1</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 70% EtOH al 15% iPrOH al 15%</p> <p>Co. 52; (2R),cis-1; Ej. B35*  Co. 53; (2R),cis-2; Ej. B35*  Co. 54; fumarato; (2R),trans-3; Ej. B35*  Co. 55; fumarato; (2R),trans-4; Ej. B35*</p>	<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento (SiOH irregular 15-40 <math>\mu</math>m 300 g MERCK), DCM al 98% EtOAc al 2%</p> <p>Co. 370; (B); Ej. B1</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 70% EtOH al 15% iPrOH al 15%</p> <p>Co. 371; (2S*), (A); Ej. B6  Co. 372; (2S*), (B); Ej. B6</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 70% EtOH al 30%</p> <p>Co. 373; (2R*), (A); Ej. B6  Co. 374; (2R*), (B); Ej. B6</p>
	
<p>Fase normal en SiOH irregular (15-40 <math>\mu</math>m, 300 g MERCK), NH<sub>4</sub>OH al 1%, 90% de DCM, 10% de MeOH</p> <p>Co. 56; (2R*),cis-1; Ej. B36*  Co. 57; (2R*),cis-2; Ej. B36*</p> <p>Fase normal en SiOH irregular (15-40 <math>\mu</math>m, 300 g MERCK), NH<sub>4</sub>OH al 1%, 90% de DCM, 10% de MeOH</p> <p>Co. 58; (2R*),trans-3; Ej. B36*  Co. 59; (2R*),trans-4; Ej. B36*</p>	<p>SFC Chiralpak ALPAK AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 70% EtOH al 15% iPrOH al 15%</p> <p>Co. 375; clorhidrato; (2R),cis-2; Ej. B36  Co. 376; clorhidrato; (2R),cis-1; Ej. B36</p>

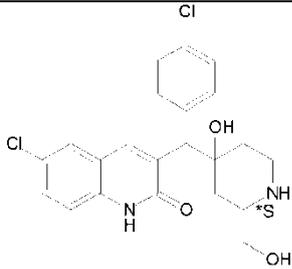
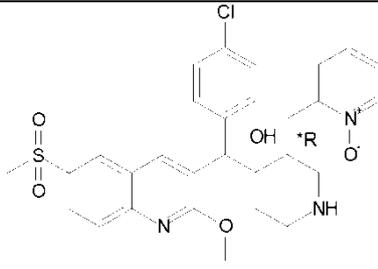
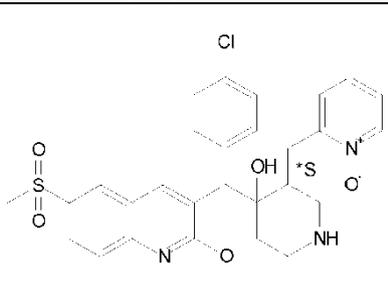
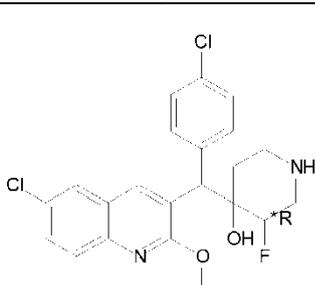
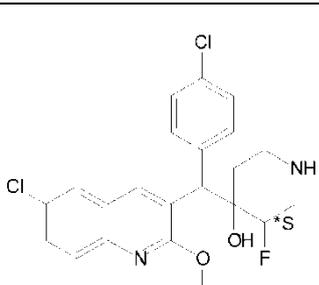
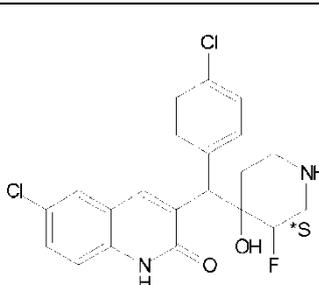
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 65% EtOH al 17,5% iPrOH al 17,5% Co. 377; clorhidrato; (2R),trans-2; Ej. B4 Co. 378; clorhidrato; (2R),trans-1; Ej. B4</p>	<p>SFC SiOH irregular (15-40 <math>\mu</math>m, 300 g MERCK), Ciclo al 80% EtOAc al 20% Co. 60; (2R*),cis-1; Ej. B37* Co. 379; (2R*),cis-2; Ej. B37</p>
	
<p>Cromatografía líquida de alto rendimiento SiOH irregular (15-40 <math>\mu</math>m, 300 g MERCK), Ciclo al 80% EtOAc al 20% Co. 380; fumarato; (2S*),cis-1; Ej. B37 Co. 381; (2S*),cis-2; Ej. B37</p>	<p>SFC Chiralpak IC (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 75% MeOH al 25% Co. 382; (2R),cis-4; Ej. B33 Co. 383; (2R),cis-1; Ej. B33 Co. 384; (2R),trans-2; Ej. B33 Co. 385; (2R),trans-3; Ej. B33</p>
	
<p>SFC Chiralpak IC (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%; CO<sub>2</sub> al 75% MeOH al 25% Co. 386; (2R),cis-1; Ej. B24 Co. 387; (2R),cis-4; Ej. B24</p>	<p>Gel de sílice (15-40 <math>\mu</math>m, 300 g MERCK), NH<sub>4</sub>OH al 0,5%, 92% de DCM, 8% de MeOH Co. 388; (2R*),cis-1; Ej. B24 SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%, 65% de CO<sub>2</sub>, 35% de (EtOH al 50% iPrOH al 50%) Co. 389; (2R*),trans-2; Ej. B24 Co. 390; (2R*),cis-3; Ej. B24 Co. 391; (2R*),trans-4; Ej. B24</p>
	

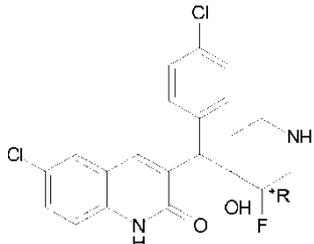
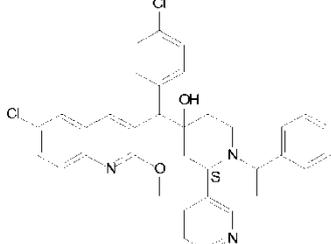
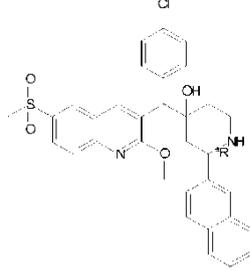
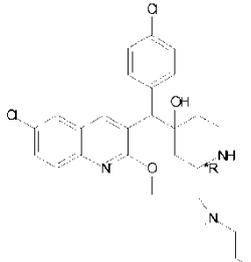
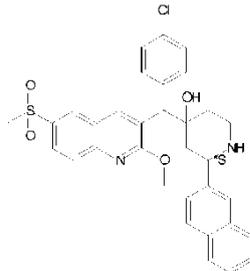
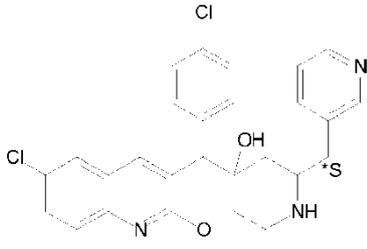
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de iPrOH                      Co. 392; (3R*), (A); Ej. B31                      Co. 393; (3R*), (B); Ej. B31</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de iPrOH                      Co. 394; (3R*), (A); Ej. B31                      Co. 395; (3R*), (B); Ej. B31</p>
	
<p>SFC (Chiralpak AD-H 5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de EtOH                      Co. 62; (S1); Ej. B38*                      Co. 396; (S2); Ej. B38</p>	<p>SFC (Chiralpak AD-H 5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de EtOH                      Co. 397; (S1); Ej. B38                      Co. 398; (S2); Ej. B38</p>
	
<p>SFC Chiralpak IC (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%, 60% de CO<sub>2</sub>, 40% de (EtOH al 50% iPrOH al 50%)                      Co. 399; fumarato; (2R), trans-1; Ej. B12                      Co. 400; fumarato; (2R), trans-2; Ej. B12                      SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%, 65% de CO<sub>2</sub>, 35% de EtOH                      Co. 401; fumarato; (2R), cis-3; Ej. B12                      Co. 402; fumarato; (2R), cis-4; Ej. B12</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%, 65% de CO<sub>2</sub>, 35% de MeOH                      Co. 403; fumarato; (2R*), cis-1; Ej. B1                      SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%, 65% de CO<sub>2</sub>, 35% de EtOH                      Co. 404; fumarato; (2R*), trans-2; Ej. B1                      Co. 405; fumarato; (2R*), cis-3; Ej. B1</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), 0% de iPA al 0,3%, 75% de CO<sub>2</sub>, 25% de EtOH                      Co. 406; (2S), trans-1; Ej. B1                      Co. 407; (2S), trans-2; Ej. B1</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%, 65% de CO<sub>2</sub>, 35% de iPrOH                      Co. 408; fumarato; (2R), cis-1; Ej. B23</p>
	

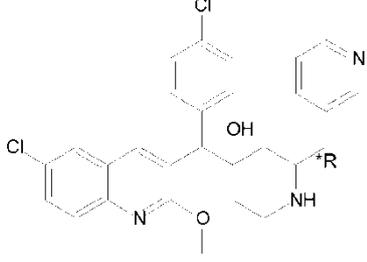
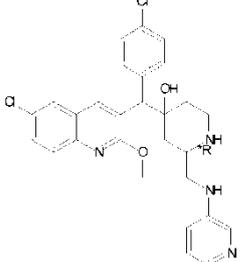
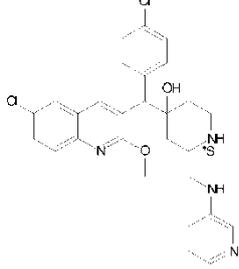
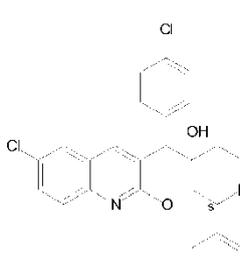
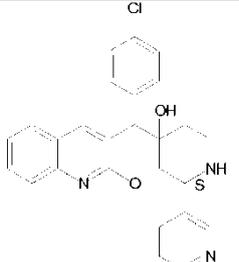
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de (EtOH al 50% iPrOH al 50%)            Co. 409; fumarato; (3R*), (A); Ej. B31            Co. 410; fumarato; (3R*), (B); Ej. B31</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%, 80% de CO<sub>2</sub>, 20% de EtOH            Co. 411; fumarato; (3S*), (A); Ej. B27            Co. 412; fumarato; (3S*), (B); Ej. B27</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 250 x 20 mm), iPA al 0,3%, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de MeOH            Co. 413; fumarato; (2R*), cis-1; Ej. B10            Co. 414; fumarato; (2R*), cis-2; Ej. B10            SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 250 x 20 mm), iPA al 0,3%, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de iPrOH            Co. 415; fumarato; (2R*), trans-1; Ej. B10</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 65% EtOH al 35% e iPA al 0,3% (en MeOH) en modo isocrático.            Co. 16; fumarato; (2S), trans-2; Ej. B10*</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 20 x 250 mm), CO<sub>2</sub> al 75% EtOH al 25% e iPA al 0,3% (en MeOH) en modo isocrático.            Co. 416; fumarato; (2R), trans-1; Ej. B10</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%, 75% de CO<sub>2</sub>, 25% de EtOH            Co. 417; (2S), trans-1; Ej. B1            Co. 418; fumarato; (2S), cis-2; Ej. B1            SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), iPA al 0,3%, 60% de CO<sub>2</sub>, 40% de EtOH            Co. 419; (2S), trans-2; Ej. B1</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 25% de CO<sub>2</sub>, 75% de MeOH            Co. 420; (3S*), (A); Ej. B27            Co. 421; (3S*), (B); Ej. B27</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu</math>m, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 60% de CO<sub>2</sub>, 40% de iPrOH            Co. 422; (3R*), (A); Ej. B27            Co. 423; (3R*), (B); Ej. B27</p>
	

	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm), gradiente del 0,3% de iPA, 60% de CO<sub>2</sub>, 40% de EtOH al 0,3% de iPA, 60% de CO<sub>2</sub>, 40% de EtOH Co. 8; (1'S, 2S*),cis-2; Ej. B5* Co. 9; (1'S, 2S*),cis-1; Ej. B5*</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm); gradiente del 0,3% de iPA, 60% de CO<sub>2</sub>, 40% de EtOH al 0,3% de iPA, 60% de CO<sub>2</sub>, 40% de EtOH Co. 10; (2S*),cis-2; Ej. B5* Co. 424; (2S*),cis-1; Ej. B5</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm); gradiente del 0,3% de iPA, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de iPrOH al 0,3% de iPA, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de iPrOH Co. 425; (3S*), (A); Ej. B27 Co. 426; (3S*), (B); Ej. B27</p>	<p>Fase normal en SiOH irregular (20-45 µm, 450 g MATREX); gradiente del 0,1% de NH<sub>4</sub>OH, 99% de DCM, 1% de MeOH al 0,1% de NH<sub>4</sub>OH, 96% de DCM, 4% de MeOH Co. 427; fumarato; (2R),cis-1; Ej. B35 Co. 428; fumarato; (2R),cis-3; Ej. B35</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm); gradiente del 0,3% de iPA, 75% de CO<sub>2</sub>, 25% de MeOH al 0,3% de iPA, 75% de CO<sub>2</sub>, 25% de MeOH) Co. 67; fumarato; (2R), (A); Ej. B41 * Co. 429; fumarato; (2R), (B); Ej. B41,</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 60% de CO<sub>2</sub>, 40% de (EtOH al 50% iPrOH al 50%) Co. 430; fumarato; (2R*),trans-1; Ej. B1 Co. 431; fumarato; (2R*),cis-2; Ej. B1 Co. 432; fumarato; (2R*),cis/trans, 25/75; Ej. B1</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20mm), 3% de iPA, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de EtOH Co. 13; (2R*),cis-1; Ej. B8* Co. 14; (2R*),cis-2; Ej. B8*</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm), 3% de iPA, 60% de CO<sub>2</sub>, 40% de (EtOH al 50% iPrOH al 50%) Co. 433; (3R*), (A); Ej. B27 Co. 434; (3R*), (B); Ej. B27</p>

	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 μm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de (EtOH al 50% iPrOH al 50%) Co. 12; (2R*),cis-2; Ej. B7*</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 μm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de (EtOH al 50% iPrOH al 50%) Co. 435; (2S*),cis-1; Ej. B7</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 μm, 250 x 20 mm), 3% de iPA, 80% de CO<sub>2</sub>, 20% de iPrOH Co. 436; (2S*),trans-2; Ej. B8 Co. 437; (2S*),cis-3; Ej. B8</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 μm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de EtOH Co. 29; (2R*),cis-2; Ej. B17* Co. 30; (2R*),cis-1; Ej. B17*</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 μm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de (EtOH al 50% iPrOH al 50%) Co. 20; (2R*),cis-1; Ej. B13*</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 μm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 60% de CO<sub>2</sub>, 40% de (EtOH al 50% iPrOH al 50%) Co. 438; (3S*), (A); Ej. B27 Co. 439; (3S*), (B); Ej. B27</p>
	
<p>SFC Chiralpak IC (5 μm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 65% de CO<sub>2</sub>, 35% de MeOH Co. 440; (2S*),cis-1; Ej. B1 Co. 441; (2S*),cis-2; Ej. B1 Co. 442; fumarato; (2S*),trans-1; Ej. B1</p>	<p>SFC Chiralpak IC (5 μm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de EtOH Co. 443; (3RS*), (M1); Ej. B27 SFC Chiralpak IC (5 μm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 65% de CO<sub>2</sub>, 35% de iPrOH Co. 444; (3RS*), (M3); Ej. B27 Co. 445; (3RS*), (M4); Ej. B27</p>

	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de (EtOH al 50% iPrOH al 50%) Co. 446; (2S*),cis-2; Ej. B13</p>	<p>Gel de sílice (15-40 µm, 30 g), 0,5% de NH<sub>4</sub>OH, 95% de DCM, 5% de MeOH Co. 65; (3R*), (A); Ej. B40* Co. 66; (3R*), (B); Ej. B40*</p>
	
<p>Gel de sílice (cartucho 15-40 µm 30 g), 0,5% de NH<sub>4</sub>OH, 95% de DCM, 5% de MeOH Co. 447; (3S*), (A); Ej. B40 Co. 448; (3S*), (B); Ej. B40,</p>	<p>SFC Chiralpak IC (5 µm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 75% de CO<sub>2</sub>, 25% de (EtOH al 50% iPrOH al 50%) Co. 449; (3R*),cis-2; Ej. B27 SFC Chiralpak IC (5 µm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de iPrOH Co. 450; (3R*),cis-3; Ej. B27 SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 75% de CO<sub>2</sub>, 25% de MeOH Co. 451; (3R*),trans-1; Ej. B27 SFC Chiralpak IC (5 µm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de iPrOH Co. 452; (3R*),trans-2; Ej. B27</p>
	
<p>SFC Chiralpak IC (5 µm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 75% de CO<sub>2</sub>, 25% de (EtOH al 50% iPrOH al 50%) Co. 453; (3S*),cis-1; Ej. B27 SFC Chiralpak IC (5 µm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de iPrOH Co. 454; (3S*),cis-4; Ej. B27 SFC Chiralpak IC (5 µm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de iPrOH Co. 455; (3S*),trans-3; Ej. B27 Co. 456; (3S*),trans-4; Ej. B27</p>	<p>SFC Chiralpak IC (5 µm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 75% de CO<sub>2</sub>, 25% de (EtOH al 50% iPrOH al 50%) Co. 457; clorhidrato; (3S*),cis-1; Ej. B32</p>

	
<p>SFC Chiralpak IC (5 µm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 75% de CO<sub>2</sub>, 25% de (EtOH al 50% iPrOH al 50%) Co. 458; clorhidrato; (3R*),cis-2; Ej. B32</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 50% de CO<sub>2</sub>, 50% de (EtOH al 50% iPrOH al 50%) Co. 22; (2S),trans-2; Ej. B14* Co. 23; (2S),cis-3; Ej. B14* Co. 24; (2S),cis-4; Ej. B14* Co. 21; (2S),trans-1; Ej. B14*</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 50% de CO<sub>2</sub>, 50% de iPrOH Co. 459; (2R*),cis-1; Ej. B24 SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 55% de CO<sub>2</sub>, 45% de iPrOH Co. 460; (2R*),cis-2; Ej. B24 Co. 461; (2R*),trans-1; Ej. B24 SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 50% de CO<sub>2</sub>, 50% de iPrOH Co. 462; (2R*),trans-2; Ej. B24</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 60% de CO<sub>2</sub>, 40% de EtOH Co. 63; (2R*),cis-1; Ej. B39* Co. 64; fumarato; (2R*),cis-2; Ej. B39*.</p>
	
<p>Fase normal en SiOH irregular (20-45 µm, 450 g MATREX); gradiente del 97% de NH<sub>4</sub>OH, 3% de DCM, 0,1% de MeOH al 93% de NH<sub>4</sub>OH, 7% de DCM, 0,5% de MeOH). Co. 463; (2S*),cis-1; Ej. B36 Co. 464; (2S*),cis-2; Ej. B36 Co. 465; (2S*),trans-3; Ej. B36 SFC Chiralpak AD-H (5 µm 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 65% de CO<sub>2</sub> 35% de EtOH 50% de iPrOH al 50% Co. 466; (2S*),trans-4; Ej. B36</p>	<p>Gel de sílice (15-40 µm, 437 mg), Ciclo/EtOAc 60/40 Co. 467; (2S*), cis-mezcla 45/55; Ej. B37</p>

	
<p>Gel de sílice (15-40 <math>\mu\text{m}</math>, 540 mg), Ciclo/EtOAc 60/40 Co. 468; (2R*), cis-mezcla 60/40; Ej. B37</p>	<p>Gel de sílice (15-40 <math>\mu\text{m}</math>, 400 g), Ciclo 100 a Ciclo/EtOAc 90/10 Co. 469; (2R*), cis; Ej. B39</p>
	
<p>Gel de sílice (15-40 <math>\mu\text{m}</math>, 400 g), Ciclo 100 a Ciclo/EtOAc 90/10 Co. 470; (2S*), cis; Ej. B39</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu\text{m}</math> 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 50% de CO<sub>2</sub>, 50% de (EtOH al 50% iPrOH al 50%) Co. 471; (2S), cis-4; Ej. B16 Co. 28; (2S), cis-3; Ej. B16*</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 <math>\mu\text{m}</math>, 250 x 20 mm), 0,3% de iPA, 50% de CO<sub>2</sub>, 50% de (EtOH al 50% iPrOH al 50%) Co. 27; (2S), cis-3; Ej. B16*</p>	

### C. Métodos analíticos

#### C 1. LCMS

5 La masa de algunos compuestos se registró con LCMS (espectrometría de masas por cromatografía líquida). Los métodos usados se describen a continuación.

#### **Procedimiento general A:**

10 La medición de HPLC se realizó usando un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un tomamuestras automático, un detector de serie de diodos (DAD) y una columna especificada en los métodos respectivos a continuación, la columna se mantiene a una temperatura de 30°C. El flujo desde la columna se dividió a un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electronebulización. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 100°C en el LCT (espectrómetro de masas Zspray™ de tiempo de vuelo de Waters) para el método 1, y 3,15 kV a 110°C en el ZQ™ (espectrómetro de masas Zspray™ de cuadrupolo simple de Waters) para los métodos 2 y 3. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### **Procedimiento general B**

20 La medición LC se realizó usando un sistema UPLC (cromatografía líquida de ultra rendimiento) Acquity (Waters)

que comprende una bomba binaria con desgasificador, un tomamuestras automático, un detector de serie de diodos (DAD) y una columna especificada en los métodos respectivos a continuación, la columna se mantiene a una temperatura de 40°C. El flujo desde la columna se lleva a un detector MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electronebulización. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130°C en el Quattro (espectrómetros de masas de triple cuadrupolo de Waters). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### **Método 1**

Además del procedimiento general A: Se realizó HPLC de fase inversa en una columna Kromasil C18 (5 µm, 4,6 x 150 mm) con un caudal de 1,0 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato amónico 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo; fase móvil C: 0,2% de ácido fórmico + 99,8% de agua ultrapura) para ejecutar una condición de gradiente del 30% de A, 40% de B y 30% de C (mantenido durante 1 minuto) al 100% de B en 4 minutos, 100% de B durante 5 minutos y se reequilibró con condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 5 µl. El voltaje de cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron explorando de 100 a 900 en 0,8 segundos usando un retardo entre exploraciones de 0,08 segundos.

#### **Método 2**

Además del procedimiento general A: Se realizó HPLC de fase inversa en una columna X-Bridge C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato amónico 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente del 80% de A, 20% de B (mantenido durante 0,5 minutos) al 10% de A, 90% de B en 4,5 minutos, mantenido a 10% de A y 90% de B durante 4 minutos y se reequilibró con condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron explorando de 100 a 1000 en 0,4 segundos usando un retardo entre exploraciones de 0,3 segundos.

#### **Método 3**

Además del procedimiento general A: Se realizó HPLC de fase inversa en una columna Sunfire C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal inicial de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 35% de acetato amónico 6,5 mM + 30% de acetonitrilo + 35% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente del 100% de A (mantenido durante 1 minuto) al 100% de B en 4 minutos, mantenido al 100% de B a un caudal de 1,2 ml/min durante 4 minutos y se reequilibró con condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. Se usó modo de ionización positiva con cuatro voltajes de cono diferentes (20, 40, 50, 55 V). Los espectros de masas se adquirieron explorando de 100 a 1000 en 0,4 segundos usando un retardo entre exploraciones de 0,1 segundos.

#### **Método 4**

Además del procedimiento general B: Se realizó UPLC de fase inversa en una columna Waters Acquity BEH (híbrido de etilsiloxano/sílice en puente) C18 (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) con un caudal de 0,35 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato amónico 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente del 90% de A y 10% de B (mantenido durante 0,5 minutos) al 8% de A y 92% de B en 3,5 minutos, mantenido durante 2 min y de nuevo a las condiciones iniciales en 0,5 min, mantenido durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje de cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron explorando de 100 a 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre exploraciones de 0,1 segundos.

#### **Método 5**

Además del procedimiento general B: Se realizó UPLC de fase inversa en una columna Waters Acquity BEH (híbrido de etilsiloxano/sílice en puente) C18 (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) con un caudal de 0,35 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato amónico 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente del 90% de A y 10% de B (mantenido durante 0,5 minutos) al 8% de A y 92% de B en 3,5 minutos, mantenido durante 2 min y de nuevo a las condiciones iniciales en 0,5 min, mantenido durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. Los voltajes de cono fueron de 20, 30, 45, 60 V para el modo de ionización positiva. Los espectros de masas se adquirieron explorando de 100 a 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre exploraciones de 0,1 segundos.

#### **Método 6**

Además del procedimiento general B: Se realizó UPLC de fase inversa en una columna Thermo Hypersil Gold C18 (1,9 µm, 2,1 x 100 mm) con un caudal de 0,40 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de

5 acetato amónico 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente del 72% de A y 28% de B (mantenido durante 0,5 minutos) al 8% de A y 92% de B en 3,5 minutos, mantenido durante 2 min y de nuevo a las condiciones iniciales en 0,5 min, mantenido durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje de cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron explorando de 100 a 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre exploraciones de 0,1 segundos.

#### **Método 7**

10 Además del procedimiento general B: Se realizó UPLC de fase inversa en una columna Thermo Hypersil Gold C18 (1,9 µm, 2,1 x 100 mm) con un caudal de 0,40 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato amónico 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente del 72% de A y 28% de B (mantenido durante 0,5 minutos) al 8% de A y 92% de B en 3,5 minutos, mantenido durante 2 min y de nuevo a las condiciones iniciales en 0,5 min, mantenido durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. Los voltajes de cono fueron de 20, 30, 45, 60 V para el modo de ionización positiva. Los espectros de masas se adquirieron explorando de 100 a 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre exploraciones de 0,1 segundos.

#### **Método 8**

20 Además del procedimiento general B: Se realizó UPLC de fase inversa en una columna Thermo Hypersil Gold C18 (1,9 µm, 2,1 x 100 mm) con un caudal de 0,50 ml/min. Se emplearon fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato amónico 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente del 40% de A y 60% de B (mantenido durante 0,5 minutos) al 5% de A y 95% de B en 3,5 minutos, mantenido durante 2 min y de nuevo a las condiciones iniciales en 0,5 min, mantenido durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje de cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron explorando de 100 a 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre exploraciones de 0,1 segundos.

#### **Método 9**

30 Además del procedimiento general B: Se realizó UPLC de fase inversa en una columna Waters HSS (sílice de alta resistencia) C18 (1,8 µm, 2,1 x 100 mm) con un caudal de 0,40 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato amónico 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente del 72% de A y 28% de B (mantenido durante 0,5 minutos) al 8% de A y 92% de B en 3,5 minutos, mantenido durante 2 min y de nuevo a las condiciones iniciales en 0,5 min, mantenido durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje de cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron explorando de 100 a 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre exploraciones de 0,1 segundos.

#### **Método 10**

40 Además del procedimiento general B: Se realizó UPLC de fase inversa en una columna Waters HSS (sílice de alta resistencia) C18 (1,8 µm, 2,1 x 100 mm) con un caudal de 0,40 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato amónico 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente del 50% de A y 50% de B (mantenido durante 0,5 minutos) al 3% de A y 97% de B en 3,5 minutos, mantenido durante 4,5 min y de nuevo a las condiciones iniciales en 0,5 min, mantenido durante 1,0 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje de cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron explorando de 100 a 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre exploraciones de 0,1 segundos.

45 Cuando un compuesto es una mezcla de isómeros que dan diferentes picos en el método LCMS, se da solamente el tiempo de retención del componente principal en la tabla de LCMS.

55 En la siguiente tabla se dan los datos de LCMS como (MH<sup>+</sup>), ión molecular protonatado (de la base libre) y el tiempo de retención (Rt, en minutos).

### **C2. Rotación óptica**

60 La rotación óptica se midió usando un polarímetro.  $[\alpha]_D^{20}$  indica la rotación óptica medida con luz a la longitud de onda de la línea D de sodio (589 nm) a una temperatura de 20°C. La longitud de paso de la celda es de 1 dm. Después del valor de  $[\alpha]_D^{20}$  se indican la temperatura, la concentración y el disolvente de la solución que se usó para medir la rotación óptica.

### **C3. Puntos de fusión**

Para varios compuestos, se obtuvieron puntos de fusión con un banco de calor de Kofler, que consiste en una placa calentada con gradiente lineal de temperatura, un indicador deslizante y una escala de temperatura en grados Celsius.

5 **Tabla 2:**

Co.	Rotación óptica [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	PF (°C) (Kofler)	Rt	(MH+)	Método LCMS
25		154	5,91	567	1
26		238	5,77	567	1
68			5,67	629	3
69			5,47	629	3
70	+116,21° (589 nm, c 0,3485% p/v, DMF, 20°C)	112	4,53	553	5
31	-210,78° (589 nm, c 0,3525% p/v, DMF, 20°C)	183	4,21	553	9
71	-133,33° (589 nm, c 0,3075% p/v, DMF, 20°C)	138	4,49	553	5
32	+132,57° (589 nm, c 0,307% p/v, DMF, 20°C)		4,5	553	5
72	+92,09° (589 nm, c 0,493% p/v, DMF, 20°C)		3,56	519	7
73	-104,74° (589 nm, c 0,2635% p/v, DMF, 20°C)		3,48	519	7
74	-226,18° (589 nm, c 0,3935% p/v, DMF, 20°C)	157	3,59	519	7
75		192	5,4	641	7
76		148	5,36	641	7
77	-108,52° (589 nm, c 0,399% p/v, DMF, 20°C)	155	4,21	553	6
78	+132,15° (589 nm, c 0,311% p/v, DMF, 20°C)	130	4,18	553	6
79	-141,91° (589 nm, c 0,241% p/v, DMF, 20°C)		4,14	551	6
33	+232,66° (589 nm, c 0,297% p/v, DMF, 20°C)	177	4,28	551	6
80			3,95	550	4
81		233	3,02	537	6
82		230	4,11	565	6
83		219	4,08	567	6
19			3,68	473	6
84		238	3,34	551	6
17			4,77	567	6
35	+77,49° (589 nm, c 0,422% p/v, DMF, 20°C)	145	4,6	553	6
34	-188,97° (589 nm, c 0,435% p/v, DMF, 20°C)	152	4,71	553	6
85		>260	3,19	539	6
86		>260	3,54	539	6
87		227	5,08	569	6
88		194	5,91	569	4
89			4,75	569	6
36		120	3,6	550	6
15		220	3,74	550	6
90	+123,45° (589 nm, DMF, 20°C)	140	4,26	519	6
91	-312,78° (589 nm, DMF, 20°C)	214	4,42	519	6
92	-168,5° (589 nm, DMF, 20°C)	114	4,4	519	6
93	+170,91° (589 nm, DMF, 20°C)	>250	4,44	519	6
37		107	3,91	507	9
94		168	4,61	507	6
95	+67,75° (589 nm, c 0,276% p/v, DMF, 20°C)		5,02	507	4
96		114	3,88	507	9
97		120	1,12	551	8
38		130	3,02	551	9
98	+175,98° (589 nm, c 0,358% p/v, DMF, 20°C)		4,58	565	6
99	-277,47° (589 nm, c 0,435% p/v, DMF, 20°C)	214	4,61	565	6
100	-172,22° (589 nm, c 0,36% p/v, DMF, 20°C)	143	4,65	565	6
101			3,71	565	9
102		145	3,04	597	9
103		135	2,8	597	9
104	+77,22° (589 nm, c 0,259% p/v, DMF, 20°C)	160	4,65	571	9
105	-200,57° (589 nm, c 0,348% p/v, DMF, 20°C)	149	4,57	571	9
106	+7,14° (589 nm, c 0,364% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,92	557	4
107			4,24	555	4
7	+78,57° (589 nm, c 0,224% p/v, DMF, 20°C)		3,96	557	4
108	+129,48° (589 nm, c 0,363% p/v, DMF, 20°C)		4,57	571	9
109			3,83	575	4
110	-59,06° (589 nm, c 0,254% p/v, DMF, 20°C)		3,95	557	4

ES 2 607 879 T3

Co.	Rotación óptica [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	PF (°C) (Kofler)	Rt	(MH+)	Método LCMS
111	+185,84° (589 nm, c 0,353% p/v, DMF, 20°C)	111	5,05	589	4
39	-115,3° (589 nm, c 0,3365% p/v, DMF, 20°C)	106	4,98	589	4
112	+78,52° (589 nm, c 0,284% p/v, DMF, 20°C)	124	5,24	589	4
113	-178,74° (589 nm, c 0,334% p/v, DMF, 20°C)	130	5,07	589	4
114			3,9	553	9
115			4,39	542	4
116		153	4,26	544	4
41			3,9	553	9
117			3,82	553	9
118			2,48	517	4
119		215	1,76	537	9
120	-109,96° (589 nm, c 0,281% p/v, DMF, 20°C)		5,33	537	2
121		>260	3,93	539	4
122		>260	3,96	539	4
123	-182,89° (589 nm, c 0,339% p/v, DMF, 20°C)	210	3,33	477	9
11	+189,15° (589 nm, c 0,3225% p/v, DMF, 20°C)	143	3,34	477	9
124	-203,73° (589 nm, c 0,295% p/v, DMF, 20°C)	164	3,32	477	9
125	+183° (589 nm, c 0,3235% p/v, DMF, 20°C)	210	3,32	477	9
126		>260	2,96	575	9
127		>260	3,09	575	9
40	+48,62° (589 nm, c 0,3435% p/v, DMF, 20°C)	224	3,74	575	4
128			3,84	539	4
129		240	3,39	463	4
130		200	3,44	463	4
131		241	3,45	463	4
132		244	3,39	463	4
133	-57,52° (589 nm, c 0,412% p/v, DMF, 20°C)	>260	3,81	575	4
134	+32,2° (589 nm, c 0,1615% p/v, DMF, 20°C)	233	4,04	575	4
135		>250	3,49	557	9
136		>250	3,26	557	9
137		>250	3,26	557	9
138		>250	3,06	557	9
139		130	3,66	509	9
140			3,6	509	9
141		155	3,35	485	9
142		190	3,43	485	9
143		>250	3,44	557	9
144		>250	3,2	557	9
145		>250	3,2	557	9
146		>250	3	557	9
147			4,19	537	9
148			4,22	537	9
149		178	4,85	571	9
150		184	4,52	571	9
151		156	4,89	571	9
152		170	4,65	571	9
153	+63,31° (589 nm, c 0,387% p/v, DMF, 20°C)	183	2,54	503	4
154	+63,19° (589 nm, c 0,288% p/v, DMF, 20°C)	250	2,94	503	4
155	-67,85° (589 nm, c 0,3095% p/v, DMF, 20°C)	194	2,65	503	4
156	-128,4° (589 nm, c 0,3715% p/v, DMF, 20°C)	254	2,94	503	4
157	+85,21° (589 nm, c 0,311% p/v, DMF, 20°C)	100	2,28	517	9
158	-202,71° (589 nm, c 0,295% p/v, DMF, 20°C)	198	2,53	517	9
159		>250	3,05	555	4
42		>250	3,44	555	4
160		>250	3,99	523	4
161		>250	3,8	523	4
162		>250	3,78	523	4
163			4,24	537	9
164		170	4,55	537	9
165		168	4,57	537	9
166		168	5,01	537	4
167			3,74	503	9

## ES 2 607 879 T3

Co.	Rotación óptica [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	PF (°C) (Kofler)	Rt	(MH+)	Método LCMS
168		169	3,79	503	9
169		169	4,15	503	9
170		176	4,1	503	9
171		161	3,29	569	9
172		170	3,11	569	9
173			4,7	571	9
174		171	3,79	523	4
175		194	4,05	523	4
176		192	3,78	523	4
177		>250	4,01	523	4
178		>250	3,7	489	4
179		>250	3,52	489	4
180		186	3,75	489	4
181		173	3,52	489	4
182	-5,55° (589 nm, c 0,3605% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,58	489	4
183	-93,86° (589 nm, c 0,3175% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,72	489	4
184		172	2,71	535	9
185		162	3,17	535	9
186		166	2,88	535	9
187		167	3,1	535	9
188	-129,97° (589 nm, c 0,397% p/v, DMF, 20°C)		3,99	555	9
189	+286,5° (589 nm, c 0,4185% p/v, DMF, 20°C)	160	3,95	555	9
190	+143,71° (589 nm, c 0,318% p/v, DMF, 20°C)		4	555	9
191	-281,85° (589 nm, c 0,336% p/v, DMF, 20°C)	162	3,94	555	9
192	-16,33° (589 nm, c 0,3735% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,69	523	4
43	-94,13° (589 nm, c 0,4685% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,84	523	4
193	+23,43° (589 nm, c 0,397% p/v, DMF, 20°C)	147	4,18	537	9
61	-153,89° (589 nm, c 0,3535% p/v, DMF, 20°C)	141	4,06	537	9
194	+109,12° (589 nm, c 0,34% p/v, DMF, 20°C)	149	4,42	537	9
195	+50,76° (589 nm, c 0,461% p/v, DMF, 20°C)	153	3,8	503	9
196	+163,61° (589 nm, c 0,2995% p/v, DMF, 20°C)		4,11	503	9
197	-195,04° (589 nm, c 0,282% p/v, DMF, 20°C)	138	3,78	503	9
198	-173,72° (589 nm, c 0,293% p/v, DMF, 20°C)	187	4,16	503	9
199	-61,7° (589 nm, c 0,4895% p/v, DMF, 20°C)	192	3,13	569	9
200	+171,12° (589 nm, c 0,4225% p/v, DMF, 20°C)	187	3,34	569	9
201	+130,34° (589 nm, c 0,267% p/v, DMF, 20°C)	195	3,52	569	9
202	-131,7° (589 nm, c 0,265% p/v, DMF, 20°C)	186	3,61	569	9
203	-72,45° (589 nm, c 0,363% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,7	541	4
204	+38,18° (589 nm, c 0,4165% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,93	541	4
205	-53,25° (589 nm, c 0,4% p/v, DMF, 20°C)	>250	2,98	573	4
206	+31,72° (589 nm, c 0,476% p/v, DMF, 20°C)	245	3,13	573	4
207	-73,96° (589 nm, c 0,3975% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,39	573	4
208	+38,88° (589 nm, c 0,2855% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,31	573	4
209	+111,67° (589 nm, c 0,3385% p/v, DMF, 20°C)		2,98	587	9
210	-180,75° (589 nm, c 0,3325% p/v, DMF, 20°C)		3,04	587	9
211	-113,84° (589 nm, c 0,419% p/v, DMF, 20°C)	150	2,98	587	9
212	+71,23° (589 nm, c 0,2485% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,39	573	4
213	-27,33° (589 nm, c 0,3% p/v, DMF, 20°C)		3,12	573	4
214	+58,16° (589 nm, c 0,392% p/v, DMF, 20°C)	213	2,99	573	4
215	-43,95° (589 nm, c 0,43% p/v, DMF, 20°C)		3,29	573	4
44	+46,5° (589 nm, c 0,329% p/v, DMF, 20°C)	148	3,12	569	9
45	-162,08° (589 nm, c 0,327% p/v, DMF, 20°C)	160	3,3	569	9
46	+126,22° (589 nm, c 0,286% p/v, DMF, 20°C)	145	3,6	569	9
47	-141,92° (589 nm, c 0,291% p/v, DMF, 20°C)	174	3,51	569	9
216	-164,98° (589 nm, c 0,277% p/v, DMF, 20°C)	152	3,53	569	9
217	-169,84° (589 nm, c 0,368% p/v, DMF, 20°C)	169	3,35	569	9
218	+66,54° (589 nm, c 0,272% p/v, DMF, 20°C)	174	3,13	569	9
219	+105,06° (589 nm, c 0,336% p/v, DMF, 20°C)	156	3,61	569	9
220	-27,88° (589 nm, c 0,452% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,09	555	4
221	+33,44° (589 nm, c 0,311% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,49	555	4
222	+30,1° (589 nm, c 0,4485% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,08	555	4
223	+72,28° (589 nm, c 0,368% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,09	555	4

ES 2 607 879 T3

Co.	Rotación óptica [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	PF (°C) (Kofler)	Rt	(MH+)	Método LCMS
224	-95,7° (589 nm, c 0,3835% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,46	555	4
225	-25,06° (589 nm, c 0,423% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,07	555	4
226	+198,48° (589 nm, c 0,394% p/v, DMF, 20°C)	221	3,91	571	9
227	-41,67° (589 nm, c 0,312% p/v, DMF, 20°C)	196	4,08	572	9
48	-207,64° (589 nm, c 0,275% p/v, DMF, 20°C)	221	3,88	571	9
228	+41,36° (589 nm, c 0,295% p/v, DMF, 20°C)	196	4,1	571	9
49		183	4,09	557	4
229	-114,24° (589 nm, c 0,344% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,92	557	4
230	-32,93° (589 nm, c 0,1154% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,82	491	4
231	+107,46° (589 nm, c 0,228% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,82	491	4
232	+19,57° (589 nm, c 0,1022% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,64	491	4
233	+25,99° (589 nm, c 0,277% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,82	491	4
234	-29,57° (589 nm, c 0,1116% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,64	491	4
235	-46,73° (589 nm, c 0,0749% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,4	491	4
236		>250	3,06	520	4
237	-100,34° (589 nm, c 0,294% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,16	521	4
238	-38,06° (589 nm, c 0,31% p/v, DMF, 20°C)	>250	2,81	521	4
239		>250	3,94	493	4
5		>250	3,93	103	4
240		>250	3,67	493	4
241		>250	3,78	493	4
242	+235,76° (589 nm, c 0,302% p/v, DMF, 20°C)		4,3	537	9
243	-89,78° (589 nm, c 0,186% p/v, DMF, 20°C)	140	3,16	553	9
244	+217,8° (589 nm, c 0,337% p/v, DMF, 20°C)	205	4,58	537	9
245	-98,05° (589 nm, c 0,257% p/v, DMF, 20°C)	147	4,28	537	9
246		100	2,38	468	4
247	+144,41° (589 nm, c 0,286% p/v, DMF, 20°C)	132	4,05	537	9
248	-53,47° (589 nm, c 0,303% p/v, DMF, 20°C)	134	4,16	537	9
249	+136,02° (589 nm, c 0,2485% p/v, DMF, 20°C)	178	4,2	537	9
250	-148,58° (589 nm, c 0,2645% p/v, DMF, 20°C)	125	4,42	537	9
251	+115,43° (589 nm, c 0,324% p/v, DMF, 20°C)	183	3,08	535	9
252	-35,99° (589 nm, c 0,439% p/v, DMF, 20°C)	152	2,71	535	9
253	+136,81° (589 nm, c 0,432% p/v, DMF, 20°C)	167	2,88	535	9
254	+40,58° (589 nm, c 0,067% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,54	545	4
255	-42,8° (589 nm, c 0,0514% p/v, DMF, 20°C)	>250	4	545	4
256	+153,1° (589 nm, c 0,258% p/v, DMF, 20°C)	118	4,63	559	9
257	-181,51° (589 nm, c 0,292% p/v, DMF, 20°C)	108	4,57	559	9
6		>250	3,94	545	4
258	-64,24° (589 nm, c 0,0576% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,58	545	4
259	+186,75° (589 nm, c 0,302% p/v, DMF, 20°C)	168	4,63	559	9
260	+154,66° (589 nm, c 0,247% p/v, DMF, 20°C)	104	3,7	537	9
261	+298,07° (589 nm, c 0,2845% p/v, DMF, 20°C)	122	3,81	537	9
262	-142,69° (589 nm, c 0,253% p/v, DMF, 20°C)	94	3,83	537	9
263	+35,09° (589 nm, c 0,2565% p/v, DMF, 20°C)	>250	2,61	521	4
264	+30,18° (589 nm, c 0,275% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,02	521	4
265	+98,69° (589 nm, c 0,306% p/v, DMF, 20°C)	>250	2,94	521	4
266	+10,59° (589 nm, c 0,34% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,5	523	4
267	+28,99° (589 nm, c 0,276% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,86	539	4
268	+98,19° (589 nm, c 0,3035% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,72	523	4
269	-67,05° (589 nm, c 0,349% p/v, DMF, 20°C)	>250	2,94	555	4
270	-43,13° (589 nm, c 0,2365% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,29	555	4
271	-105,62° (589 nm, c 0,267% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,19	555	4
272	-36,69° (589 nm, c 0,357% p/v, DMF, 20°C)	>250	2,85	555	4
273	-206,07° (589 nm, c 0,2635% p/v, DMF, 20°C)	204	4,58	537	9
274			4,56	537	9
275	+95,58° (589 nm, c 0,407% p/v, DMF, 20°C)	140	4,26	537	9
276	-246,45° (589 nm, c 0,31% p/v, DMF, 20°C)		4,29	537	9
277	-96,53° (589 nm, c 0,259% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,73	523	4
278	-16,47° (589 nm, c 0,3035% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,51	523	4
279		>250	3,37	523	4
280	+91,43° (589 nm, c 0,28% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,49	523	4
281	+42,67° (589 nm, c 0,3% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,5	523	4

ES 2 607 879 T3

Co.	Rotación óptica [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	PF (°C) (Kofler)	Rt	(MH+)	Método LCMS
282	-78,27° (589 nm, c 0,382% p/v, DMF, 20°C)	206	3,35	523	4
283	+54,55° (589 nm, c 0,297% p/v, DMF, 20°C)	184	3,84	537	9
284	-180,15° (589 nm, c 0,393% p/v, DMF, 20°C)	163	3,73	537	9
285	-57,81° (589 nm, c 0,384% p/v, DMF, 20°C)	184	3,78	537	9
286	+190,64° (589 nm, c 0,299% p/v, DMF, 20°C)	177	3,74	537	9
287	+255,83° (589 nm, c 0,283% p/v, DMF, 20°C)	185	4,26	525	9
288	-139,37° (589 nm, c 0,287% p/v, DMF, 20°C)	150	4,2	525	9
289	+139,65° (589 nm, c 0,401% p/v, DMF, 20°C)	150	4,18	525	9
290	-253,69° (589 nm, c 0,298% p/v, DMF, 20°C)	185	4,29	525	9
291	+34,21° (589 nm, c 0,342% p/v, DMF, 20°C)	150	2,91	569	9
292	-172,52° (589 nm, c 0,262% p/v, DMF, 20°C)	150	2,97	610	9
293	-31,14° (589 nm, c 0,411% p/v, DMF, 20°C)	150	2,9	569	9
294	+175,47° (589 nm, c 0,322% p/v, DMF, 20°C)	150	2,96	610	9
295	+61,22° (589 nm, c 0,294% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,49	511	4
296	-42,04° (589 nm, c 0,3235% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,88	511	4
297	+35,65° (589 nm, c 0,2805% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,88	511	4
298	-61,26° (589 nm, c 0,302% p/v, DMF, 20°C)	>250	3,49	511	4
299	+206,14° (589 nm, c 0,342% p/v, DMF, 20°C)	110	3,76	537	9
300	+185,42° (589 nm, c 0,295% p/v, DMF, 20°C)	90	3,87	537	9
301	-233,7° (589 nm, c 0,3175% p/v, DMF, 20°C)	170	3,8	537	9
302	-118,37° (589 nm, c 0,283% p/v, DMF, 20°C)	120	3,72	537	9
303		>250	3,78	511	4
304		>250	3,59	511	4
305	+80,67° (589 nm, c 0,269% p/v, DMF, 20°C)	133	2,95	587	9
306	-75,99° (589 nm, c 0,2645% p/v, DMF, 20°C)	157	3,06	587	9
307	+50,35° (589 nm, c 0,286% p/v, DMF, 20°C)	232	2,76	573	4
308	-31,76° (589 nm, c 0,2645% p/v, DMF, 20°C)	>260	3,08	573	4
309	+85,04° (589 nm, c 0,254% p/v, DMF, 20°C)	>260	3,42	541	4
310	-30,37° (589 nm, c 0,349% p/v, DMF, 20°C)	126	3,59	541	4
311	-45,25° (589 nm, c 0,263% p/v, DMF, 20°C)	>260	3,46	541	4
312		>260	3,57	541	4
313	+100° (589 nm, c 0,25% p/v, DMF, 20°C)	147	4,34	589	9
51	-101,43° (589 nm, c 0,28% p/v, DMF, 20°C)	176	4,35	589	9
314	+39,29° (589 nm, c 0,3385% p/v, DMF, 20°C)	234	3,69	575	4
315	-69,76° (589 nm, c 0,3125% p/v, DMF, 20°C)	>260	3,54	575	4
316	+45,65° (589 nm, c 0,23% p/v, DMF, 20°C)	>260	3,57	575	4
317		>260	3,68	575	4
50	+109,94° (589 nm, c 0,322% p/v, DMF, 20°C)	208	4,01	555	9
318	-243,94° (589 nm, c 0,264% p/v, DMF, 20°C)	133	4,03	555	9
1	-153,8° (589 nm, c 0,342% p/v, DMF, 20°C)		4,79	525	9
2	+76,76° (589 nm, c 0,37% p/v, DMF, 20°C)	126	4,53	525	9
3	-182,79° (589 nm, c 0,3835% p/v, DMF, 20°C)	146	4,5	525	9
4	+140,04° (589 nm, c 0,2835% p/v, DMF, 20°C)		4,76	525	9
319	+103,95° (589 nm, c 0,329% p/v, DMF, 20°C)	169	4,36	589	9
320	-188,97° (589 nm, c 0,3625% p/v, DMF, 20°C)	159	4,34	589	9
321	+70,56° (589 nm, c 0,3685% p/v, DMF, 20°C)	>260	3,55	575	4
322	-37,96° (589 nm, c 0,3925% p/v, DMF, 20°C)	248	3,71	575	4
323	-46,53° (589 nm, c 0,303% p/v, DMF, 20°C)	>260	3,57	575	4
324	+83,03° (589 nm, c 0,2505% p/v, DMF, 20°C)	>260	3,69	575	4
325	-73,27° (589 nm, c 0,318% p/v, DMF, 20°C)	144	2,96	587	9
326	+71,7° (589 nm, c 0,3975% p/v, DMF, 20°C)	166	3,07	587	9
327	-52,79° (589 nm, c 0,3675% p/v, DMF, 20°C)	248	2,76	573	4
328	+29,8° (589 nm, c 0,2685% p/v, DMF, 20°C)	>260	3,08	573	4
329	+41,8° (589 nm, c 0,244% p/v, DMF, 20°C)	>260	3,46	541	4
330	+28,89° (589 nm, c 0,27% p/v, DMF, 20°C)	170	4,07	509	9
331	-89,4° (589 nm, c 0,3255% p/v, DMF, 20°C)	166	4,08	509	9
332	-89,97° (589 nm, c 0,289% p/v, DMF, 20°C)	164	4,39	509	9
333	-37° (589 nm, c 0,327% p/v, DMF, 20°C)		3,4	523	4
334	+69,77° (589 nm, c 0,354% p/v, DMF, 20°C)	232	3,38	523	4
335	Rotación: 0	180	3,62	226	4
336	+84,24° (589 nm, c 0,311% p/v, DMF, 20°C)		3,54	557	4
337	+121,82° (589 nm, c 0,307% p/v, DMF, 20°C)	186	4,01	571	9

ES 2 607 879 T3

Co.	Rotación óptica [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	PF (°C) (Kofler)	Rt	(MH+)	Método LCMS
338	+228,63° (589 nm, c 0,255% p/v, DMF, 20°C)	198	4,15	571	9
339		176	4,03	571	9
340	-121,01° (589 nm, c 0,276% p/v, DMF, 20°C)	132	4,17	571	9
341	+35,29° (589 nm, c 0,136% p/v, DMF, 20°C)	>260	3,66	557	4
342	-66,76° (589 nm, c 0,3655% p/v, DMF, 20°C)	>260	3,49	557	4
343		>250	3,42	511	4
344		>250	3,59	511	4
345	+66,41° (589 nm, c 0,262% p/v, DMF, 20°C)	152-154	3,92	525	9
346	+120,83° (589 nm, c 0,36% p/v, DMF, 20°C)	151-153	4,02	525	9
347	-117,61° (589 nm, c 0,301% p/v, DMF, 20°C)	148-150	3,93	525	9
348	-98,33° (589 nm, c 0,3% p/v, DMF, 20°C)	145	4,06	525	9
349		>250	3,57	523	4
350		>250	3,7	523	4
351		128-130	4,39	537	9
352		123-125	4,23	537	9
353		166-168	4,63	537	9
354		168-170	4,49	537	9
355	-225,37° (589 nm, c 0,339% p/v, DMF, 20°C)	190	4,17	571	9
356	+129,45° (589 nm, c 0,2835% p/v, DMF, 20°C)	98	4,2	571	9
357		104	4,05	571	9
358	-110,02° (589 nm, c 0,2945% p/v, DMF, 20°C)	138	4,07	571	9
359	+24,72° (589 nm, c 0,267% p/v, DMF, 20°C)		3,26	475	4
360	-35,65° (589 nm, c 0,345% p/v, DMF, 20°C)		3,33	475	4
361	+40,13° (589 nm, c 0,309% p/v, DMF, 20°C)		3,33	475	4
362	-23,46° (589 nm, c 0,2515% p/v, DMF, 20°C)		3,26	475	4
363	-40,04° (589 nm, c 0,1124% p/v, DMF, 20°C)	>260	3,61	557	4
364	-34,57° (589 nm, c 0,269% p/v, DMF, 20°C)	>260	3,51	557	4
365	+62,08° (589 nm, c 0,3415% p/v, DMF, 20°C)	242	3,45	557	4
366		146	3,43	569	9
367		175	3,03	569	9
368		144	3,29	569	9
369		138	3,71	569	9
52		176	3,6	491	9
53		102	3,57	491	9
54		209	3,42	491	9
55		120	3,34	491	9
370			3,63	491	9
371	+146,51° (589 nm, c 0,258% p/v, DMF, 20°C)	158	3,72	489	9
372	-224,56° (589 nm, c 0,285% p/v, DMF, 20°C)	194	3,81	489	9
373	+226,53° (589 nm, c 0,2865% p/v, DMF, 20°C)	193	3,82	489	9
374	-146,07° (589 nm, c 0,28% p/v, DMF, 20°C)	162	3,72	489	9
56	-65,4° (589 nm, c 0,367% p/v, DMF, 20°C)		2,77	555	4
57	+121,07° (589 nm, c 0,261% p/v, DMF, 20°C)		3,08	555	4
58	+59,23° (589 nm, c 0,287% p/v, DMF, 20°C)		2,87	555	4
59	-70,18° (589 nm, c 0,285% p/v, DMF, 20°C)		3,11	555	4
375		>250	3,19	477	4
376		>250	3,42	477	4
377			2,97	555	4
378			3,1	555	4
60	+245,07° (589 nm, c 0,2685% p/v, DMF, 20°C)	161	3,64	554	9
379	-104,1° (589 nm, c 0,293% p/v, DMF, 20°C)		3,65	554	9
380	+71,83° (589 nm, c 0,284% p/v, DMF, 20°C)		3,67	554	9
381	-228,26° (589 nm, c 0,276% p/v, DMF, 20°C)		3,65	554	9
382	+142,29° (589 nm, c 0,253% p/v, DMF, 20°C)		4,53	547	9
383	-267,89° (589 nm, c 0,246% p/v, DMF, 20°C)		4,53	547	9
384	-138,01° (589 nm, c 0,271% p/v, DMF, 20°C)		4,34	547	9
385	+168,79° (589 nm, c 0,282% p/v, DMF, 20°C)		4,42	547	9
386	-211,7° (589 nm, c 0,2735% p/v, DMF, 20°C)	125	3,38	579	9
387	+118,66° (589 nm, c 0,343% p/v, DMF, 20°C)	204	3,22	579	9
388	+188,25° (589 nm, c 0,3065% p/v, DMF, 20°C)	103	2,92	569	9
389	+97,98° (589 nm, c 0,3225% p/v, DMF, 20°C)	128	2,76	569	9
390	-112,32° (589 nm, c 0,276% p/v, DMF, 20°C)	170	2,81	569	9

ES 2 607 879 T3

Co.	Rotación óptica [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	PF (°C) (Kofler)	Rt	(MH+)	Método LCMS
391	-131,97° (589 nm, c 0,2925% p/v, DMF, 20°C)	120	2,94	569	9
392		162-164	3,66	503	9
393		159-161	3,55	503	9
394			3,53	457	9
395		150-152	3,45	457	9
62		212	4,01	457	4
396			4,06	457	4
397		180	3,16	489	4
398			3,36	489	4
399		222-224	3,68	439	4
400		157	3,7	439	4
401		240	3,7	439	4
402		175-177	3,75	439	4
403		176	4,4	493	9
404		168	4,1	493	9
405		184	4,38	493	9
406		206	3,84	522	9
407			3,93	521	9
408		135	3,67	469	4
409		190	4,34	493	4
410		155	4,24	493	4
411		168	4,21	493	4
412		166	4,34	493	4
413		>250	3,84	425	4
414		196	3,84	425	4
415		160	3,69	425	4
16		166-168	3,4	457	9
416		160-162	3,4	457	9
417		150	2,64	553	9
418		164-166	3,28	553	9
419		154	3,01	553	9
420			3,19	431	9
421			3,24	431	9
422			3,25	431	9
423		174	3,16	431	9
10			2,61	413	9
424			2,61	413	9
425		125	2,98	441	9
426		174	3,1	443	9
427		174	3,51	520	4
428		217	3,63	520	4
67		245	4,06	509	4
429		>260	4,06	509	4
430		184	4,71	543	9
431		178	4,87	543	9
432		167	4,67	543	9
13	+99,45° (589 nm, c 0,2735% p/v, DMF, 20°C)	162	4,67	535	9
14	-87,9° (589 nm, c 0,281% p/v, DMF, 20°C)		4,69	535	9
433		114	3,55	508	9
434		197	3,71	508	9
12	-134,65° (589 nm, c 0,303% p/v, DMF, 20°C)	135	3,8	447	4
435	+132,68° (589 nm, c 0,306% p/v, DMF, 20°C)	140	3,13	447	9
436		135	4,02	535	9
437			4,62	535	9
29		135	2,29	397	9
30			2,74	431	9
20		232	3,08	433	4
438		188	3,69	508	9
439		132	3,52	508	9
440			4,86	543	9
441			4,89	543	9
442		178	4,78	543	9

Co.	Rotación óptica [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	PF (°C) (Kofler)	Rt	(MH+)	Método LCMS
443		156	3,05	494	9
444		172	2,93	494	9
445		154	3,08	494	9
446		210	3,08	433	4
65		240	2,09	568	9
66		184	2,1	568	9
447		234	2,09	568	9
448		182	2,09	568	9
449	+195,05° (589 nm, c 0,283% p/v, DMF, 20°C)	190	3,76	435	9
450	+163,97° (589 nm, c 0,297% p/v, DMF, 20°C)	200	3,78	435	9
451	-216,99° (589 nm, c 0,1825% p/v, DMF, 20°C)	110	3,6	435	9
452	-179,09° (589 nm, c 0,1865% p/v, DMF, 20°C)	114	3,68	435	9
453	-160,6° (589 nm, c 0,302% p/v, DMF, 20°C)	210	3,78	435	9
454	-180,34° (589 nm, c 0,295% p/v, DMF, 20°C)	186	3,77	435	9
455	+179,5° (589 nm, c 0,161% p/v, DMF, 20°C)	118	3,69	435	9
456	+224,84° (589 nm, c 0,153% p/v, DMF, 20°C)	115	3,58	435	9
457		>250	3,35	421	4
458		>250	3,29	421	4
22			4,83	598	10
23			4,69	598	10
24			4,68	598	10
459		211	3,65	587	9
460		197	3,83	587	9
461		208	3,38	587	9
462		192	3,6	587	9
63		157	4,24	502	9
64		141	4,25	502	9
463		160	2,57	587	10
464		154	2,8	587	10
465		168	2,19	587	10
466		188	2,49	587	10
467		148	2,19	508	10
468		148	2,2	508	10
469			3,49	523	9
470			3,48	523	9
471			3,84	494	9
28			3,83	494	9
27			3,31	460	9

#### D. Ejemplos farmacológicos

##### D.1. Método *in vitro* para ensayar compuestos para la actividad antibacteriana contra la cepa *M. smegmatis* ATCC607

5 Se llenaron placas de microtitulación de plástico de fondo plano de 96 pocillos, estériles, con 180  $\mu$ l de agua desionizada estéril, suplementada con BSA al 0,25%. Posteriormente, se añadieron soluciones madre (7,8 x concentración de ensayo final) de los compuestos en volúmenes de 45  $\mu$ l a una serie de pocillos duplicados en la columna 2 para permitir la evaluación de sus efectos sobre el crecimiento bacteriano. Se hicieron diluciones en serie de factor cinco (45  $\mu$ l en 180  $\mu$ l) directamente en las placas de microtitulación de la columna 2 a 11 usando un sistema de robot personalizado (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Las puntas de pipeta se cambiaron después de cada 3 diluciones para minimizar los errores de pipeteo con compuestos altamente hidrófobos. Se incluyeron muestras de control no tratadas con (columna 1) y sin (columna 12) inóculo en cada placa de microtitulación. Se añadieron aproximadamente 250 CFU por pocillo de inóculo de bacterias, en un volumen de 100  $\mu$ l en medio de caldo Mueller-Hinton 2,8x, a las filas A a H, excepto la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en la fila A a H. Los cultivos se incubaron a 37°C durante 48 horas en una atmósfera humidificada del 5% de CO<sub>2</sub> (incubadora con válvula de aire abierta y ventilación continua). Al final de la incubación, dos días después de la inoculación, se cuantificó el crecimiento bacteriano de forma fluorométrica. Por lo tanto, se añadió azul Alamar (10x) a todos los pocillos en un volumen de 20  $\mu$ l y las placas se incubaron durante otras 2 horas a 50°C.

25 La fluorescencia se leyó en un fluorómetro controlado por ordenador (Cytofluor, Biosearch) a una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm (ganancia de 30). El porcentaje de inhibición del crecimiento por los compuestos se calculó de acuerdo con métodos convencionales y se expresó como IC<sub>90</sub>

(µg/ml) que define la concentración inhibidora del 90% para el crecimiento bacteriano. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

#### 5 D.2. Método *in vitro* para ensayar compuestos para la actividad antibacteriana contra diversas cepas no micobacterianas

##### **Preparación de suspensiones bacterianas para ensayo de susceptibilidad:**

10 Las bacterias usadas en este estudio se cultivaron durante una noche en matraces que contenían 100 ml de caldo Mueller-Hinton (Becton Dickinson - n.º cat. 275730) en agua desionizada estéril, con agitación, a 37°C. Se almacenaron reservas (0,5 ml/tubo) a -70°C hasta su uso. Se realizaron valoraciones de las bacterias en placas de microtitulación para detectar la TCID<sub>50</sub>, en que TCID<sub>50</sub> representa la dilución que da lugar a crecimiento bacteriano en el 50% de los cultivos inoculados. En general, se usó un nivel de inóculo de aproximadamente 100 TCID<sub>50</sub> para el ensayo de susceptibilidad.

##### **Ensayos de susceptibilidad antibacteriana: determinación de IC<sub>90</sub>**

###### *Ensayo en placa de microtitulación*

20 Se llenaron placas de microtitulación de plástico de fondo plano de 96 pocillos, estériles, con 180 µl de agua desionizada estéril, suplementada con BSA al 0,25%. Posteriormente, se añadieron soluciones madre (7,8 x concentración de ensayo final) de los compuestos en volúmenes de 45 µl en la columna 2. Se hicieron diluciones en serie de factor cinco (45 µl en 180 µl) directamente en las placas de microtitulación de la columna 2 hasta alcanzar la columna 11. Se incluyeron muestras de control sin tratar con (columna 1) y sin (columna 12) inóculo en cada placa de microtitulación. Dependiendo del tipo de bacteria, se añadieron aproximadamente 10 a 60 CFU por pocillo de inóculo de bacterias (100 TCID<sub>50</sub>), en un volumen de 100 µl en medio de caldo Mueller-Hinton 2,8x, a las filas A a H, excepto la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en la fila A a H. Los cultivos se incubaron a 37°C durante 24 horas en atmósfera normal (incubadora con válvula de aire abierta y ventilación continua). Al final de la incubación, un día después de la inoculación, se cuantificó el crecimiento bacteriano de forma fluorométrica. Por lo tanto, se añadió resazurina (0,6 mg/ ml) en un volumen de 20 µl a todos los pocillos 3 horas después de la inoculación, y las placas se volvieron a incubar durante una noche. Un cambio de color azul a rosa indicaba crecimiento de bacterias.

35 La fluorescencia se leyó en un fluorómetro controlado por ordenador (Cytofluor Biosearch) a una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm. El % de inhibición del crecimiento conseguido por los compuestos se calculó de acuerdo con métodos convencionales. La IC<sub>90</sub> (expresada en µg/ ml) se definió como la concentración inhibidora del 90% para el crecimiento bacteriano. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

###### *Método de dilución en agar*

40 Los valores de MIC<sub>99</sub> (la concentración mínima para obtener el 99% de inhibición del crecimiento bacteriano) pueden determinarse realizando el método convencional de dilución en agar de acuerdo con las normas NCCLS\* donde el medio usado incluye agar Mueller-Hinton.

45 \*Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard-sexta edición

##### **Ensayos de eliminación en el tiempo**

50 La actividad bactericida o bacteriostática de los compuestos puede determinarse en un ensayo de eliminación en el tiempo usando el método de microdilución en caldo\*. En un ensayo de eliminación en el tiempo sobre *Staphylococcus aureus*, el inóculo de partida de *S. aureus* es 10<sup>6</sup> CFU/ml en caldo Muller Hinton. Los compuestos antibacterianos se usan a la concentración de 0,1 a 10 veces la MIC (es decir la IC<sub>90</sub> determinada en ensayo de placa de microtitulación). Los pocillos que no reciben agente antibacteriano constituyen el control de crecimiento en cultivo. Las placas que contienen el microorganismo y los compuestos de ensayo se incuban a 37°C. Después de 0, 3, 6, y 24 horas de incubación las muestras se retiran para la determinación de los recuentos viables por dilución en serie (10<sup>-1</sup> a 10<sup>-6</sup>) en PBS estéril y siembra (200 µl) en placa de agar Mueller Hinton. Las placas se incuban a 37°C durante 24 horas y se determina la cantidad de colonias. Las curvas de eliminación pueden construirse representando el log<sub>10</sub>CFU por ml frente al tiempo. Un efecto bactericida se define habitualmente como la disminución de 3-log<sub>10</sub> en la cantidad de CFU por ml en comparación con el inóculo no tratado. El efecto remanente potencial de los fármacos se elimina por diluciones en serie y el recuento de las colonias a la dilución más alta usada para la siembra en placa.

\*Zurenko, G.E. et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 839-845 (1996).

##### **Determinación de los niveles celulares de ATP**

5 Para analizar el cambio en la concentración celular total de ATP (usando el kit de bioluminiscencia de ATP, Roche), se realizan ensayos haciendo crecer un cultivo de *S. aureus* (ATCC29213) de reserva en matraces Mueller Hinton de 100 ml y se incuban en una incubadora con agitación durante 24 horas a 37°C (300 rpm). Se mide la OD<sub>405</sub> y se calculan las CFU/ ml. Se diluyen los cultivos hasta 1 x 10<sup>6</sup> CFU/ml (concentración final para la medición de ATP: 1 x 10<sup>5</sup> CFU/100 µl por pocillo) y se añade el compuesto de ensayo en 0,1 a 10 veces la MIC (es decir IC<sub>90</sub> determinada en ensayo de placa de microtitulación). Se incuban estos tubos durante 0, 30 y 60 minutos a 300 rpm y 37°C. Se usan 0,6 ml de suspensión bacteriana de los tubos de tapa a presión y se añaden a tubos Eppendorf de 2 ml nuevos. Se añaden 0,6 ml de reactivo de lisis celular (Roche kit), se agitan con vórtice a la velocidad máxima y se incuban durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se enfrían en hielo. Se deja que el luminómetro se caliente hasta 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems con inyector). Se llena una columna (= 6 pocillos) con 100 µl de la misma muestra. Se añaden 100 µl de reactivo luciferasa a cada pocillo usando el sistema inyector. Se mide la luminiscencia durante 1 segundo.

15 **Tabla 3:** Valores de IC<sub>90</sub> (µg/ml).

Número de compuesto	IC90 µg/ml		
	STA B29213	SPN 6305	MSM 607
25	>19,87		>19,87
26	>44,79		
70	4,38		
31	3,48		1,90
71	4,38		
32	3,48		1,56
72	4,11		
73	4,11		
77	5,49		4,36
33	3,48		>3,48
80	4,37		
81	8,52		
82	2,84		1,60
19	5,95		3,76
89	3,58		1,80
84	6,95		5,52
18	19,96		10,00
35	2,76	4,37	2,19
34	3,48		2,20
85	7,23		3,62
86	1,82	4,56	4,07
83	7,12		3,57
87	3,58	7,15	2,85
36	3,47		2,19
15	1,74	6,93	1,38
88	2,63	8,32	1,66
90	3,18	8,00	3,18
91	1,64	4,63	1,64
92	1,64	6,54	1,64
93	3,18	5,66	2,01
37	1,14		0,90
94	3,13	4,95	1,76
97	>13,84		13,84
38	3,48	6,94	3,48
98	1,78	6,32	1,12
99	1,78	6,32	1,42
100	7,09		7,09
109	1,49		1,49
101	3,56	6,32	1,59
102	3,76	7,50	3,76
103	14,96		14,96
107	1,87		2,65
104	1,80		1,14
106	1,87		<0,93
7	1,49		0,94
108	2,41		1,36

ES 2 607 879 T3

Número de compuesto	IC90 µg/ml		
	STA B29213	SPN 6305	MSM 607
110	1,87		1,87
105	1,80		0,90
39	1,17	5,24	0,93
40	3,42	6,83	1,93
113	2,02	4,04	1,01
112	1,66	6,60	0,93
95	2,02		1,43
114	1,75	4,38	0,98
115	3,30	4,16	2,08
116	3,42	6,83	1,72
41	3,48	6,95	3,48
117	3,48	5,52	2,77
118	>20,58		>20,58
119	>16,90		>16,90
121	3,62	3,62	3,62
122	2,88	3,62	3,62
11	3,00		3,00
124	3,00		3,00
125	3,00		3,00
126	3,85		3,06
127	1,93		3,06
128	4,56		3,62
129	12,52		7,90
130	11,60		5,81
131	>6,27		4,98
132			9,21
133	3,85		3,06
134	3,07		3,86
120	6,76		5,37
135	1,84		1,84
136	2,08		1,47
137	3,69		1,65
138	2,35		1,18
141	7,77		4,37
139	2,00		1,78
140	2,55		0,72
142	3,06		2,16
143	1,82		2,04
144	3,63		3,24
145	2,92		2,32
146	2,35		1,87
147	3,39		1,51
148	3,39		1,70
149	5,63		2,52
150	2,63		1,66
151	5,26		2,35
152	2,78		1,76
153	>12,63		>12,63
157	>12,98		>12,98
154	>12,63		>12,63
155	>12,63		>12,63
156	>12,63		11,25
158	>12,98		>12,98
159	>14,69		>14,69
160	3,51		2,48
162	3,52		2,49
42	7,34		2,60
163	1,70		1,20
164	4,23		2,38
165	5,10		3,61
166	3,09		1,95

ES 2 607 879 T3

Número de compuesto	IC90 µg/ml		
	STA B29213	SPN 6305	MSM 607
161	6,90		6,90
167	3,17		1,26
168	3,17		1,42
169	4,96		3,94
170	5,27		4,69
171	7,16		5,69
173	2,86		3,20
174	3,30		3,30
175	2,34		3,30
176	3,30		3,30
177	1,76		2,78
178	6,15		4,89
179	8,69		6,15
180	3,08		3,08
181	6,15		9,75
172	7,16		3,59
182	6,60		6,60
184	13,43		13,43
185	13,43		8,47
186	9,51		8,47
187	>13,43		13,43
188	2,20		2,77
190	1,39		1,76
189	1,76		2,78
191	3,50		3,50
183	3,31		3,31
192	7,00		13,96
43	3,48		3,48
193	5,35		5,35
61	1,69		0,85
194	1,69		2,68
195	3,17		2,00
196	3,17		2,52
197	1,59		1,59
198	3,17		3,17
199	7,16		7,16
200	5,69		5,69
201	>19,28		>19,28
202	1,80		2,27
203	10,80		6,81
204	3,63		7,23
205	>15,22		>15,22
209	14,75		14,75
213	>17,31		>17,31
206	>15,08		>15,08
207	3,83		3,83
208	7,60		9,57
212	7,60		6,04
210	1,86		2,94
211	14,75		7,39
214	>17,57		>17,57
215	13,66		17,19
44	7,16		3,59
45	1,80		1,14
46	3,59		1,80
47	14,30		5,69
216	7,16		5,69
217	1,27		0,90
218	5,69		2,85
219	3,59		1,80
220	>14,80		>14,80

ES 2 607 879 T3

Número de compuesto	IC90 µg/ml		
	STA B29213	SPN 6305	MSM 607
221	3,73		2,96
222	>14,78		>14,78
223	>14,83		>14,83
224	3,73		5,92
225	>14,77		>14,77
226	1,80		0,90
227	1,80		2,86
48	0,90		0,72
228	1,80		2,86
49	2,25		1,79
229	1,86		3,31
230	1,67		1,18
231	3,30		2,62
232	6,65		5,93
233	1,67		1,32
234	5,24		3,71
236	10,26		7,26
237	>13,93		11,06
238	>13,99		>13,99
96	1,60		1,01
239	1,67		2,97
5	1,67		1,67
240	6,67		4,21
241	4,72		3,34
242	1,51		1,20
243	2,14		2,40
244	2,40		1,51
245	1,91		1,07
246	>11,75		>11,75
247	3,38		1,69
248	3,38		2,68
249	1,69		1,07
250	1,69		1,35
251	13,43		10,67
252	>13,43		>13,43
253	>13,43		>13,43
235	4,17		6,60
254	3,60		3,60
256	2,49		2,22
6	1,83		9,18
258	3,66		3,66
259	1,76		1,40
257	4,97		3,14
260	3,39		3,39
261	1,70		1,70
262	7,59		3,39
263	>13,89		>13,89
264	>13,88		3,49
265	>13,92		13,92
266	2,50		2,22
267	1,76		1,40
268	1,76		1,40
269	>14,75		>14,75
270	7,42		5,89
271	7,42		9,34
272	>14,78		>14,78
273	3,39		1,70
274	1,91		1,07
275	0,85		1,35
276	1,70		1,07
277	1,76		1,40

ES 2 607 879 T3

Número de compuesto	IC90 µg/ml		
	STA B29213	SPN 6305	MSM 607
278	1,77		1,40
279	7,00		7,00
280	1,75		1,10
281	3,53		7,03
283	3,39		3,39
284	4,25		3,38
285	>13,49		>13,49
286	4,22		2,12
287	3,31		2,63
289	4,23		3,36
290	2,35		2,63
288	4,29		3,41
255	3,65		7,28
291	7,16		7,16
292	7,16		5,69
293	7,16		7,16
294	11,36		14,30
295	3,43		3,43
296	3,43		6,85
297	3,43		13,65
298	6,88		6,88
282	7,02		7,02
299	1,70		1,35
300	1,07		1,70
301	6,76		6,76
302	2,14		1,35
303	6,88		5,47
304	3,45		1,73
305	18,76		18,76
307	>15,12		>15,12
50	1,15		1,15
309	14,50		11,52
310	3,62		3,62
313	2,40		1,91
314	3,05		4,83
51	2,34		1,17
315	3,84		3,84
316	3,84		3,05
308	7,65		6,08
311	7,24		3,63
312	3,62		3,62
317	1,92		1,92
306	4,70		4,70
318	1,76		1,76
1	3,32		1,66
2	13,20		13,20
3	0,83		0,83
4	2,63		2,09
319	2,40		2,40
320	3,71		2,95
321	15,33		12,18
322	2,43		3,85
323	7,68		6,10
324	1,93		3,43
325	>19,04		19,04
327	>15,31		>15,31
326	5,37		4,78
328	15,31		12,16
329	7,27		7,27
330	2,08		1,04
331	1,06		0,94

ES 2 607 879 T3

Número de compuesto	IC90 µg/ml		
	STA B29213	SPN 6305	MSM 607
332	4,38		2,20
333	2,50		3,53
334	8,87		7,04
335	1,76		2,21
336	3,51		7,00
337	1,80		0,90
338	1,80		1,43
339	3,60		1,80
340	2,86		1,43
341	2,36		4,71
343	6,90		4,35
344	3,46		8,68
345	4,38		3,48
346	2,13		1,69
347	4,27		1,70
348	4,19		1,67
349	7,04		7,04
350	2,80		1,77
351	1,70		1,35
352	1,70		0,85
353	2,18		1,73
354	3,95		3,14
342	7,46		3,74
355	3,60		1,43
356	1,80		1,80
357	5,70		3,60
358	3,60		1,43
359	12,82		10,18
360	12,82		6,42
361	12,82		6,42
362	12,82		10,18
363	1,87		3,74
364	3,74		2,97
366	7,16		3,59
367	7,16		5,69
368	17,71		14,06
369	9,12		4,57
52	1,23		0,62
53	1,55		2,46
54	3,54		1,77
55	6,19		3,90
370	3,09		1,55
371	3,08		2,44
372	6,14		3,08
373	3,08		3,08
374	3,08		1,23
365	3,74		3,74
56	>13,94		>13,94
57	3,50		3,50
58	>13,94		>13,94
59	6,99		5,55
375	>12,90		12,90
376	3,24		2,57
377	>14,86		>14,86
378	14,86		11,80
60	2,77		1,39
379	3,49		2,77
380	5,16		4,10
381	3,49		1,75
382	3,45		2,18
383	3,45		2,74

ES 2 607 879 T3

Número de compuesto	IC90 µg/ml		
	STA B29213	SPN 6305	MSM 607
384	3,45		2,18
385	1,73		1,37
386	3,65		2,90
387	14,55		7,29
388	1,80		3,59
389	7,16		7,16
390	14,30		11,36
391	3,59		1,80
392	6,32		3,17
393	10,01		6,32
394	2,89		2,29
395	5,76		2,89
62	5,75		4,57
396	5,75		5,75
397	>12,28		>12,28
398	>12,28		>12,28
399	>12,47		>12,47
400	>12,47		>12,47
401	>12,77		>12,77
402	>12,47		12,47
403	9,72		8,66
404	2,99		1,68
405	5,26		2,63
406	3,29		2,61
407	1,65		1,17
408	>19,18		>19,18
409	2,01		6,36
410	12,25		7,73
411	4,10		6,50
412	4,02		2,02
413	18,24		18,24
414	18,39		18,39
415	15,47		>15,47
16	7,21		9,08
416	9,25		9,25
417	>13,88		>13,88
418	>17,6721		17,67
419	11,03		11,03
420	5,43		5,43
421	5,43		5,43
422	7,67		8,61
423	5,43		3,43
9	4,92		3,48
10	>10,37		>10,37
424	>10,37		>10,37
425	>11,09		>11,09
426	>11,09		>11,09
427	>16,08		>16,08
428	15,06		10,66
67	14,90		7,47
429	7,72		3,87
430	3,39		3,39
431	8,60		7,66
432	7,41		5,24
13	8,48		4,77
14	6,74		3,79
442	11,37		3,60
433	6,40		4,04
434	3,21		3,21
12	7,09		2,82
435	5,63		3,99

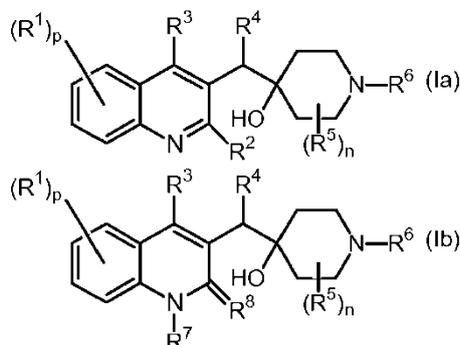
ES 2 607 879 T3

Número de compuesto	IC90 µg/ml		
	STA B29213	SPN 6305	MSM 607
436	13,44		
29	>9,96		
20	>10,89		
437	13,44		
30	>10,82		
438	3,21		
439	12,77		
440	8,61		
441	12,17		
443	4,41		
444	12,42		
445	3,50		
446	10,89		5,46
65	>14,27		>14,27
66	>14,27		>14,27
447	>14,27		>14,27
448	>14,27		>14,27
453	5,48		2,75
449	5,48		2,75
450	8,69		4,35
454	10,94		4,35
451	5,48		2,18
452	9,75		4,35
455	7,74		5,48
456	10,94		10,94
457	11,50		5,76
458	11,50		11,50
22	>15,036		>15,036
23	>15,036		>15,036
24	>15,036		>15,036
459	13,14		3,70
460	3,70		1,86
461	2,62		1,47
462	1,86		0,93
63	3,17		1,59
64	7,93		3,98
463	14,75		2,34
464	1,47		1,17
465	5,87		2,62
466	3,70		1,47
467	3,21		2,55
468	3,21		3,21
469	8,30		4,16
470	5,23		3,08
471	4,94		2,91
27	11,55		7,29
28	6,22		3,12

STA B29213 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); SPN 6305 significa *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); MSM 607 significa *Mycobacterium smegmatis* (ATCC607); ATCC significa American Type Tissue Culture.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib):



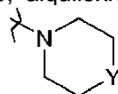
5

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en el que

p es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4;

10 n es un número entero igual a 1 o 2; con la condición de que si n es 2 entonces ambos sustituyentes R<sup>5</sup> están unidos al mismo átomo de carbono del resto de piperidina;

15 R<sup>1</sup> es hidrógeno, ciano, cianoalquiloC<sub>1-6</sub>, formilo, carboxilo, halo, alquiloC<sub>1-6</sub>, alquenoC<sub>2-6</sub>, alquinoC<sub>2-6</sub>, polihaloalquiloC<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>, -C=N-OR<sup>11</sup>, amino, mono- o di(alquiloC<sub>1-6</sub>)amino, aminoalquiloC<sub>1-6</sub>, mono- o di(alquiloC<sub>1-6</sub>)aminoalquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>carbonilaminoalquiloC<sub>1-6</sub>, R<sup>9b</sup>R<sup>10b</sup>N-C(=O)-, arilalquiloC<sub>1-6</sub>, arilcarbonilo, R<sup>9a</sup>R<sup>10a</sup>N-alquiloC<sub>1-6</sub>, di(aril)alquiloC<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquiloC<sub>3-6</sub>, R<sup>9a</sup>R<sup>10a</sup>N-, R<sup>9a</sup>R<sup>10a</sup>N-C(=O)-, alquiloC<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-, o Het; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, arilo, ariloxi, hidroxilo, mercapto, alquiloC<sub>1-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>, mono- o



20 di(alquiloC<sub>1-6</sub>)amino, amino, pirrolidino o un radical de fórmula en la que Y es CH<sub>2</sub>, O, S, NH o N-alquiloC<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, alquiloC<sub>1-6</sub>, arilo o Het;

R<sup>4</sup> es arilo<sup>1</sup> o Het;

R<sup>5</sup> es arilo, arilalquiloC<sub>1-6</sub>, cicloalquiloC<sub>3-6</sub>, cicloalquiloC<sub>3-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>, Het, Het-alquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>, hidroxialquiloC<sub>1-6</sub>, aminoalquiloC<sub>1-6</sub>, mono- o di(alquiloC<sub>1-4</sub>)aminoalquiloC<sub>1-6</sub>, aril-NH-alquiloC<sub>1-6</sub>, Het-NH-alquiloC<sub>1-6</sub>, alquenoC<sub>2-6</sub> o halo;

25 R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, arilalquiloC<sub>1-6</sub>, Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>alquiloC<sub>1-6</sub> o -C(=NH)-NH<sub>2</sub>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquiloC<sub>1-6</sub>;

R<sup>8</sup> es oxo; o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> juntos forman el radical -CH=CH-N=;

30 R<sup>9a</sup> y R<sup>10a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un radical seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 2,3-dihidroisoindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, hexahidro-1H-azepinilo, hexahidro-1H-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, estando cada radical opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de alquiloC<sub>1-6</sub>, polihaloalquiloC<sub>1-6</sub>, halo, arilalquiloC<sub>1-6</sub>, hidroxilo, alquiloC<sub>1-6</sub>, amino, mono- o di(alquiloC<sub>1-6</sub>)amino, alquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>, arilo, piridilo o pirimidinilo;

R<sup>9b</sup> y R<sup>10b</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, arilo o Het;

R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquiloC<sub>1-6</sub>;

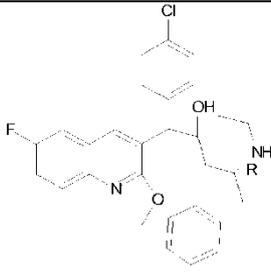
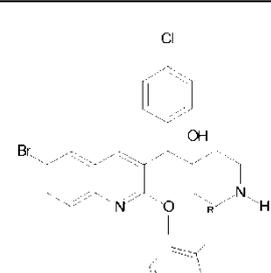
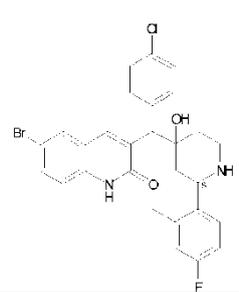
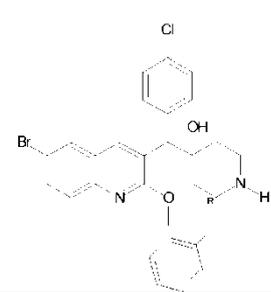
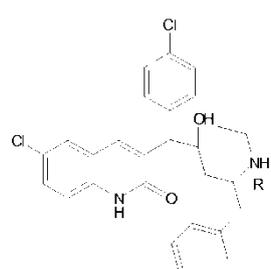
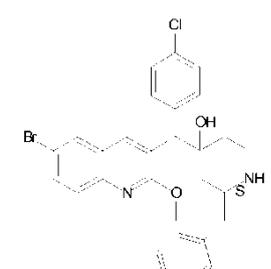
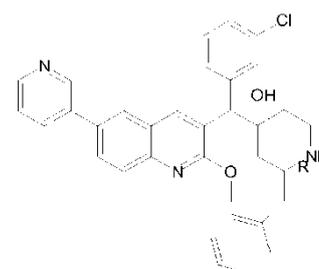
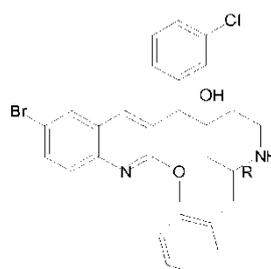
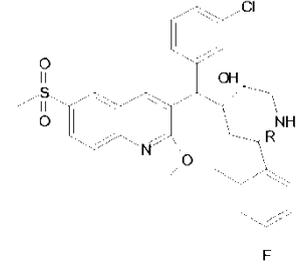
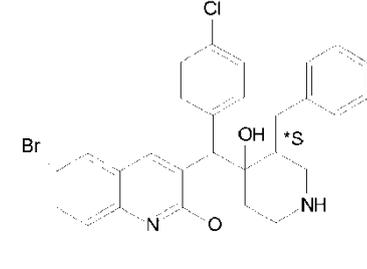
40 arilo es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, hidroxialquiloC<sub>1-6</sub>, halo, ciano, cianoalquiloC<sub>1-6</sub>, nitro, amino, mono- o di(alquiloC<sub>1-6</sub>)amino, alquiloC<sub>1-6</sub>, alquenoC<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido con fenilo, polihaloalquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>, polihaloalquiloC<sub>1-6</sub>, carboxilo, alquiloC<sub>1-6</sub>carbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo o mono- o di(alquiloC<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo;

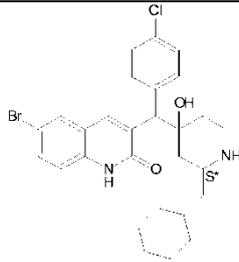
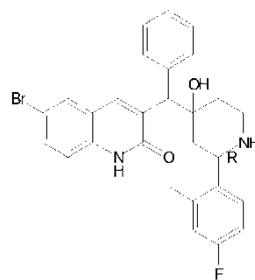
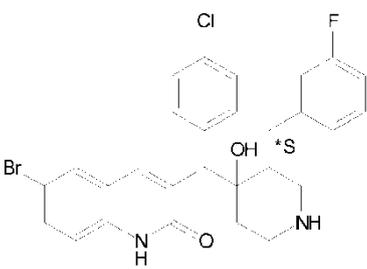
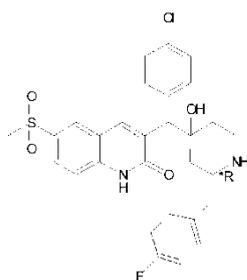
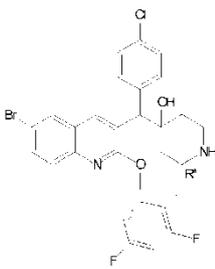
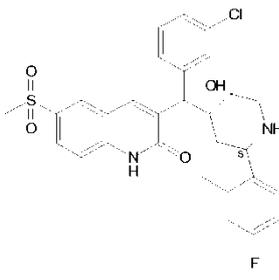
45 arilo<sup>1</sup> es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, hidroxialquiloC<sub>1-6</sub>, halo, ciano, cianoalquiloC<sub>1-6</sub>, nitro, amino, mono- o di(alquiloC<sub>1-6</sub>)amino, alquiloC<sub>1-6</sub>, polihaloalquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>, alquiloC<sub>1-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>, polihaloalquiloC<sub>1-6</sub>, carboxilo, alquiloC<sub>1-6</sub>carbonilo, aminocarbonilo, Het, mono- o di(alquiloC<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, o alquiloC<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>;

50 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo,

- pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; estando cada heterociclo monocíclico y bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo, hidroxilo, alquiloC<sub>1-6</sub> o alquiloxiC<sub>1-6</sub>;
- 5 Het<sup>1</sup> es un heterociclo saturado seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo; estando cada heterociclo saturado monocíclico opcionalmente sustituido con alquiloC<sub>1-6</sub> o arilalquiloC<sub>1-6</sub>;
- 10 un *N*-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno, carboxilo, halo, alquiltioC<sub>1-6</sub>, aminoalquiloC<sub>1-6</sub> o Het.
- 15 3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que p es 1.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>2</sup> es alquiloxiC<sub>1-6</sub>.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- 20 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente, seleccionándose dicho sustituyente de halo, ciano, alquilC<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>- o alquiltioC<sub>1-6</sub>.
- 25 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>4</sup> es un heterociclo monocíclico seleccionado de piperidinilo, pirazolilo, furanilo o piridinilo, especialmente pirazolilo o piridinilo; estando cada heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de halo, hidroxilo, alquiloC<sub>1-6</sub> o alquiloxiC<sub>1-6</sub>.
- 30 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>5</sup> es fenilo; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes estando cada uno seleccionado independientemente de halo o alquiloC<sub>1-6</sub>; bencilo; o bencilo en el que el resto fenilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes estando cada uno seleccionado independientemente de halo o alquiloC<sub>1-6</sub>.
- 35 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub> o bencilo.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno y R<sup>8</sup> es oxo.
- 40 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia).
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>1</sup> está colocado en la posición 6 del anillo de quinolina.
- 45 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que n es 1.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que arilo es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes estando cada uno seleccionado independientemente de halo; ciano; alquilo; o alquiloxi.
- 50 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Het es piridinilo o pirazolilo.
- 55 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que
- p es 1;
- n es 1;
- 60 R<sup>1</sup> es halo; alquiltioC<sub>1-6</sub>; alquilC<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>; o Het;
- R<sup>2</sup> es alquiloxiC<sub>1-6</sub>;
- R<sup>3</sup> es hidrógeno;
- R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con halo;
- R<sup>5</sup> es arilo; arilalquiloC<sub>1-6</sub>; cicloalquilC<sub>3-6</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>; Het-alquiloC<sub>1-6</sub>; o alquiloC<sub>1-6</sub>; y en el que R<sup>5</sup> está colocado en
- 65 la posición 2 del anillo de piperidina; y
- R<sup>6</sup> es hidrógeno.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos:


	
<p>(2R),cis-1</p>	<p>(2R),cis-4</p>
	
<p>(2S),cis-2</p>	<p>(2R),trans-2</p>
	
<p>(2R),trans-3</p>	<p>(2S),cis-4</p>
	
<p>(2R),cis-4</p>	<p>(2R),cis-4</p>
	
<p>(2R),trans-2</p>	<p>(3S*), (A)</p>

	
<p>(2S*), (A)</p>	<p>(2R), trans-2</p>
	
<p>(3S*), (A)</p>	<p>(2R), cis-2</p>
	
<p>(2R), cis-3</p>	<p>(2S), cis-4</p>

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos; un *N*-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

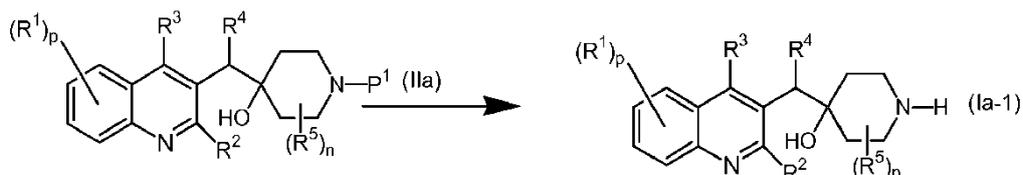
- 5 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso como un medicamento.
19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso como un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana.
- 10 20. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.
- 15 21. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana.
22. Uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la infección bacteriana es una infección con una bacteria gram-positiva.
- 20 23. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la bacteria gram-positiva es *Streptococcus pneumoniae*.
24. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la bacteria gram-positiva es *Staphylococcus aureus*.
- 25 25. Uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que la bacteria gram-positiva es *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.
26. Uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la infección bacteriana es una infección micobacteriana.

27. Uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que la infección micobacteriana es una infección con *Mycobacterium tuberculosis*.

5 28. Una combinación de (a) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes.

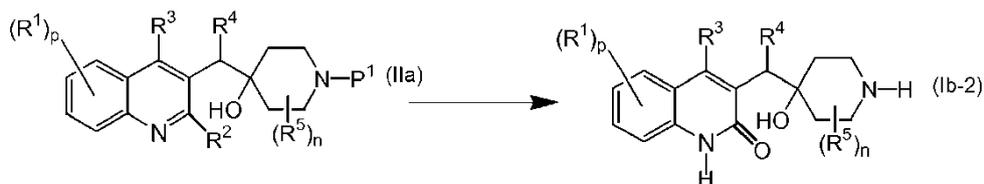
29. Un producto que contiene (a) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana.

30. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por:  
a) desprotección de un intermedio de fórmula (II-a) en la que P<sup>1</sup> es un grupo protector adecuado



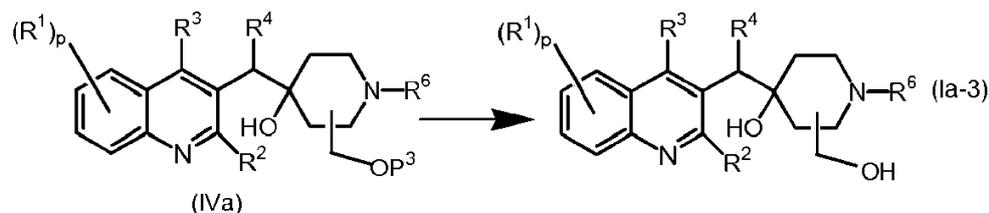
para preparar compuestos de fórmula (Ia) en la que R<sup>6</sup> es hidrógeno, estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-1);

b) desprotección de un intermedio de fórmula (IIa) con un ácido adecuado



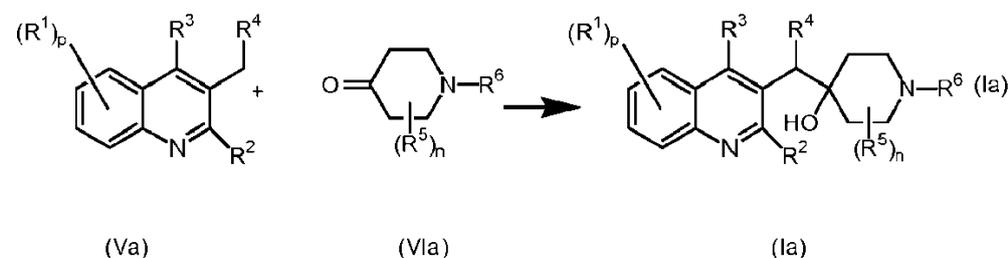
para preparar compuestos de fórmula (Ib) en la que R<sup>6</sup> es hidrógeno, R<sup>7</sup> es hidrógeno y R<sup>8</sup> es oxo, estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ib-2);

25 c) tratamiento de un intermedio de fórmula (IV-a) en la que P<sup>3</sup> es un grupo protector adecuado con una sal de amonio cuaternario



30 para preparar compuestos de fórmula (Ia) en la que R<sup>5</sup> es un grupo hidroxietilo, estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-3);

d) reacción de un intermedio de fórmula (Va) con un compuesto de fórmula (VIa)



para preparar compuestos de fórmula (Ia);

o, si se desea, conversión de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) entre sí siguiendo transformaciones conocidas en la técnica y, además, si se desea, conversión de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en una sal de adición de ácido no tóxica terapéuticamente activa por tratamiento con un ácido, o en una sal de adición de base no tóxica

terapéuticamente activa por tratamiento con una base, o a la inversa, conversión de la forma de sal de adición de ácido en la base libre por tratamiento con compuesto alcalino, o conversión de la sal de adición de base en el ácido libre por tratamiento con ácido; y, si se desea, preparación de formas estereoquímicamente isoméricas o formas de *N-óxido* de los mismos.