

**DERIVADOS DE ALCOHOL COMO ABRIDORES DEL CANAL DE POTASIO
KV7**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos que activan los canales de potasio Kv7. Los diferentes aspectos de la invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y usos de los compuestos para tratar trastornos que responden a la
10 activación de los canales de potasio Kv7.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 Los canales de potasio dependientes del voltaje (Kv) conducen iones de potasio (K^+) a través de las membranas celulares en respuesta a cambios en el potencial de membrana
15 y pueden regular de este modo la excitabilidad celular modulando (aumentando o disminuyendo) la actividad eléctrica de la célula. Los canales Kv funcionales existen como estructuras multiméricas formadas por la asociación de cuatro subunidades alfa y cuatro beta. Las subunidades alfa
20 comprenden seis dominios transmembrana, un bucle formador de poros y un sensor de voltaje, y están dispuestas de manera simétrica alrededor de un poro central. Las subunidades beta o auxiliares interactúan con las subunidades alfa y pueden modificar las propiedades del complejo del canal para
25 incluir, sin carácter limitante, alteraciones en las propiedades electrofisiológicas o biofísicas del canal, los niveles de expresión o los patrones de expresión.

 Se han identificado nueve familias de la subunidad alfa del canal Kv y se denominan Kv1-Kv9. Como tal, existe una
30 enorme diversidad en la función del canal Kv que surge como consecuencia de la multiplicidad de subfamilias, la formación de subunidades tanto homoméricas como heteroméricas dentro de las subfamilias y los efectos

adicionales de la asociación con las subunidades beta (Christie, 25 *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 1995, 22, 944-951).

La familia de canales Kv7 consiste en al menos cinco
5 miembros que incluyen uno o más de los siguientes canales de mamíferos: Kv7.1, Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4, Kv7.5 y cualquier equivalente o variante de mamífero o no mamífero (incluyendo variantes de corte y empalme) de los mismos. Como alternativa, los miembros de esta familia se denominan por
10 el nombre del gen KCNQ1, KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4 y KCNQ5 respectivamente (Dalby-Brown, et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2006, 6, 9991023).

Como se ha mencionado anteriormente, los canales de potasio Kv7 neuronales desempeñan un papel en el control de
15 la excitación neuronal. Los canales Kv7, en particular los heterodímeros Kv7.2/Kv7.3, subyacen a la corriente M (Wang et al. *Science*. 4 de diciembre de 1998; 282(5395):1890-3. La corriente M tiene una dependencia característica de tiempo y voltaje que da como resultado la estabilización del
20 potencial de membrana en respuesta a múltiples estímulos excitadores.

De esta manera, la corriente M está involucrada en el control de la excitabilidad neuronal (Delmas y Brown, *Nature*, 2005, 6, 850-862). La corriente M es una corriente de potasio
25 no inactivante que se encuentra en muchos tipos de células neuronales. En cada tipo de célula, es dominante en el control de la excitabilidad de la membrana al ser la única corriente sostenida en el intervalo de iniciación del potencial de acción (Marrion, *Annual Review Physiology* 1997,
30 59, 483-504).

La retigabina (éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil)carbámico) es un compuesto que se une a los canales de potasio Kv7 (Wuttke, et al., *Molecular*

Pharmacology, 2005, 67, 1009-1017). La retigabina activa la corriente de K^+ en células neuronales y la farmacología de esta corriente inducida muestra concordancia con la farmacología publicada del canal M que se ha correlacionado con el heteromultímero del canal de K^+ Kv7.2/3, lo que sugiere que la activación de canales Kv7.2/3 es responsable de al menos parte de la actividad anticonvulsiva de este agente (Wickenden, et al., Molecular Pharmacology 2000, 58, 591-600). La retigabina es eficaz para reducir la incidencia de ataques en pacientes epilépticos (Bialer, et al., Epilepsy Research 2002, 51, 31-71). La retigabina tiene un amplio espectro y potentes propiedades anticonvulsivas. Es activa después de la administración oral e intraperitoneal a ratas y ratones en una gama de ensayos con anticonvulsivos (Rostock, et al., Epilepsy Research 1996, 23, 211-223).

Los cinco miembros de esta familia de canales difieren en sus patrones de expresión. La expresión de Kv7.1 está restringida al corazón, el epitelio periférico y el músculo liso, mientras que la expresión de Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 y Kv7.5 parece ser dominante en el sistema nervioso que incluye el hipocampo, la corteza, el área tegmental ventral y las neuronas ganglionares de la raíz dorsal (para una revisión véase Greene y Hoshi, Cellular and Molecular Life Sciences, 2017, 74(3), 495-508).

Los genes KCNQ2 y KCNQ3 parecen estar mutados en una forma hereditaria de epilepsia conocida como convulsiones neonatales familiares benignas (Rogawski, Trends in Neurosciences 2000, 23, 393-398). Las proteínas codificadas por los genes KCNQ2 y KCNQ3 están localizadas en las neuronas piramidales de la corteza y el hipocampo humanos, en regiones del cerebro asociadas con la generación y propagación de ataques (Cooper et al., Proceedings National Academy of Science U S A 2000, 97, 4914-4919).

Además, el ARNm para Kv7.3 y 5, además de para Kv7.2, se expresa en astrocitos y células gliales. Por lo tanto, los canales Kv7.2, Kv7.3 y Kv7.5 pueden ayudar a modular la actividad sináptica en el SNC y contribuir a los efectos neuroprotectores de los abridores de los canales KCNQ (Noda, et al., Society for Neuroscience Abstracts 2003, 53.9), lo que será relevante para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como, sin carácter limitante, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington.

El ARNm para las subunidades Kv7.2 y Kv7.3 se encuentra en las regiones cerebrales asociadas con la ansiedad y los comportamientos emocionales tales como la depresión y el trastorno bipolar, por ejemplo, el hipocampo, el área tegmental ventral y la amígdala (Saganich, et al. Journal of Neuroscience 2001, 21, 4609-4624; Friedman et al., Nat Commun. 2016; 7: 11671.), y la retigabina, según los informes, está activa en modelos animales de conducta de tipo ansiedad (Korsgaard et al J Pharmacol Exp Ther. julio de 2005;314(1):282-92. Epub 6 de abril de 2005. De esta forma, los canales Kv7 son relevantes para el tratamiento de trastornos emocionales relacionados, tales como, sin carácter limitante, la depresión bipolar, la depresión mayor, la ansiedad, el suicidio, los ataques de pánico y la fobia social.

También se ha informado que los canales Kv7.2/3 están regulados en aumento en modelos de dolor neuropático (Wickenden, et al., Society for Neuroscience Abstracts 2002, 454.7), y se ha teorizado que los moduladores de los canales de potasio son activos tanto en el dolor neuropático como en la epilepsia (Schroder, et al., Neuropharmacology 2001, 40, 888-898). Además de un papel en el dolor neuropático, la expresión de ARNm para Kv7.2-5 en los ganglios de la raíz

dorsal y trigeminal y en el núcleo caudal del trigémino implica que los abridores de estos canales también pueden afectar al procesamiento sensorial del dolor de la migraña (Goldstein, et al. Society for Neuroscience Abstracts 2003, 53.8). En conjunto, esta evidencia apunta a la relevancia de los abridores de los canales KCNQ para el tratamiento de trastornos relacionados con el dolor crónico y la neuropatía.

El documento WO 07/90409 se refiere al uso de abridores de los canales Kv7 para el tratamiento de la esquizofrenia. Los abridores de canales Kv7 modulan la función del sistema dopaminérgico (Friedman et al., Nat Commun. 2016; Scotty et al J Pharmacol Exp Ther. Marzo de 2009;328(3):951-62. doi: 10.1124/jpet.108.146944. Epub 19 de diciembre de 2008; Koyama et al., J Neurophysiol. Agosto de 2006;96(2):535-43. Epub 4 de enero de 2006; Li et al Br J Pharmacol. Diciembre de 2017;174(23):4277-4294. doi: 10.1111/bph.14026. Epub 19 de octubre de 2017; Hansen et al J Pharmacol Exp Ther. septiembre de 2006;318(3):1006-19. Epub 14 de junio de 2006) que será relevante para el tratamiento de trastornos psiquiátricos tales como, sin carácter limitante, psicosis, manía, trastornos relacionados con el estrés, reacciones de estrés agudo, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de impulsividad, trastornos de la personalidad, trastorno esquizotípico, agresión, trastornos del espectro autista. El documento WO 01/96540 describe el uso de moduladores de la corriente M formada por la expresión de genes KCNQ2 y KCNQ3 para el insomnio, mientras que el documento WO 01/092526 describe que los moduladores de Kv7.5 pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos del sueño. El documento WO 09/015667 describe el uso de abridores de Kv7 en el tratamiento de la disfunción sexual.

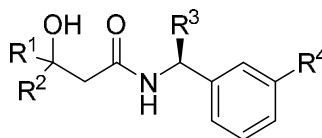
Aunque los pacientes que padecen los trastornos mencionados anteriormente puedan disponer de opciones de tratamiento, muchas de estas opciones carecen de la eficacia deseada y van acompañadas de efectos secundarios no deseados.

5 Por lo tanto, se siguen necesitando terapias novedosas para el tratamiento de dichos trastornos.

En un intento de identificar nuevas terapias, los inventores han identificado una serie de compuestos novedosos representados mediante la Fórmula I. En
10 consecuencia, la presente invención proporciona compuestos novedosos como medicamentos para el tratamiento de trastornos que están modulados por los canales de potasio KCNQ.

SUMARIO DE LA INVENCION

15 La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I



20

Fórmula I;

donde

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CHF₂, cicloalquilo C₃-C₈, donde dicho cicloalquilo C₃-C₈ puede estar sustituido con 1 o 2 alquilo C₁-C₃, F, CHF₂ o CF₃, y

R2 es H, alquilo C₁-C₆ o CF₃; o

R1 y R2 se combinan (junto con los átomos de carbono a los que están unidos) para formar cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido con 1 o 2 F, CHF₂ o CF₃; y

30

R3 es alquilo C₁-C₃ o CH₂O-alquilo C₁₋₃, dicho alquilo C₁-C₃ o CH₂O-alquilo C₁₋₃ sustituido con C≡N, 3 F o cicloalquilo C₃-C₅;

R4 se selecciona del grupo que consiste en OCF₃ u OCHF₂.

5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, la invención se refiere a compuestos novedosos como los de la presente invención.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la
10 invención y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención se refiere a un método para tratar a un paciente como se describe en las reivindicaciones y las realizaciones e incluye tratamientos de pacientes que
15 padecen epilepsia, trastorno bipolar, migraña y esquizofrenia que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 De acuerdo con una realización, el compuesto de Fórmula I puede tener un grupo R4 que es OCF₃ u OCHF₂.
De acuerdo con otra realización, el compuesto de acuerdo con la Fórmula I puede tener un grupo R3 seleccionado del grupo que comprende CH₂-O-CF₃, CH₂-O-ciclopropilo, CH₂-C≡N.

25 De acuerdo con una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la Fórmula I puede tener un grupo R1 que es cicloalquilo C₃-C₄, opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo C₁-C₃, F, CHF₂ o CF₃.

En otra realización más, el compuesto de acuerdo con
30 cualquier Fórmula I puede tener un grupo R1 y un grupo R2, que se combinan para formar ciclobutilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 F, y R4 es OCF₃ u OCHF₂.

De acuerdo con una realización específica de la invención, el compuesto de acuerdo con la invención se selecciona del grupo que consiste en:

- (S)-N-((R)-2-ciclopropoxi-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida;
- (S)-N-((R)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-(trifluorometoxi)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida;
- (S)-N-((R)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-2-(trifluorometoxi)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida;
- (S)-N-((S)-2-ciano-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida;
- (S)-N-((S)-3-ciano-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida;
- (R)-N-(2-ciclopropoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)acetamida;
- (R)-N-(2-ciclopropoxi-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)acetamida;
- (R)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)-N-(1-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-(trifluorometoxi)etil)acetamida; o
- (S)-N-(2-ciano-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)acetamida
- o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- (R)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida;

(S)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi) fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida;

(S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi) fenil)etil)pentanamida;

(R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi) fenil)etil)pentanamida;

(R)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi) fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil) ciclopropil)propanamida;

(S)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi) fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil) ciclopropil)propanamida;

(R)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi) fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil) ciclopropil)propanamida;

(S)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi) fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil) ciclopropil)propanamida;

(R)-3-(3,3-difluorociclobutil)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi) fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil) ciclopropil)propanamida;

(S)-3-(3,3-difluorociclobutil)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi) fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil) ciclopropil)propanamida;

(R)-3-(3,3-difluorociclobutil)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi) fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil) ciclopropil)propanamida;

(S)-3-(3,3-difluorociclobutil)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi) fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil) ciclopropil)propanamida;

(R)-3-(3,3-difluorociclobutil)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi) fenil)butil)-3-hidroxiopropanamida;
 (S)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi) fenil)etil)-3-(1-etilciclopropil)-3-
 5 hidroxiopropanamida;
 (R)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi) fenil)etil)-3-(1-etilciclopropil)-3-
 hidroxiopropanamida;
 (S)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi) fenil)butil)-3-
 10 hidroxi-4,4-dimetilpentanamida;
 (S)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi) fenil)-4,4-difluorobutil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida;
 (S)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi) fenil)-3,3-difluoropropil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida;
 15 (S)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi) fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida;
 (R)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)-N-(2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi) fenil)etil)acetamida;
 (R)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)-N-(2-
 20 (difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi) fenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)-N-(1-(3-(difluorometoxi) fenil)butil)acetamida;
 (S)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)-N-(1-(3-
 25 (difluorometoxi) fenil)-4,4-difluorobutil)acetamida;
 (S)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)-N-(1-(3-(trifluorometoxi) fenil)propil)acetamida;
 (S)-N-(3,3-difluoro-1-(3-(trifluorometoxi) fenil)propil)-2-(3,3-difluoro-1-
 30 hidroxiciclobutil)acetamida;
 (S)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi) fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida;

(R)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanamida;

5 (S)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanamida;

(S)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanamida;

10 (R)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanamida;

(R)-3-ciclopropil-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxibutanamida;

15 (S)-3-ciclopropil-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxibutanamida;

(R)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metilpentanamida;

20 (S)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metilpentanamida;

25 (R)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3,5-dimetilhexanamida;

(S)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3,5-dimetilhexanamida;

30 (S)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3,4-dimetilpentanamida;

(R)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3,4-dimetilpentanamida;

(S)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(3,3-dimetilciclobutil)-3-hidroxiopropanamida;

(R)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(3,3-dimetilciclobutil)-3-hidroxiopropanamida;

(S)-3-ciclopentil-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxiopropanamida;

(R)-3-ciclopentil-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxiopropanamida;

(R)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamida;

y (S)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamida

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

La referencia a compuestos abarcados por la presente invención incluye mezclas racémicas así como isómeros ópticamente puros de los compuestos para los que esto sea relevante, así como formas tautoméricas de los compuestos para los que esto sea relevante. Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden existir potencialmente en formas polimórficas y amórficas, o en formas tanto no solvatadas como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etano y similares.

La presente invención también incluye formas marcadas isotópicamente de los compuestos de la invención, tal como con deuterio. El compuesto también puede incorporar isótopos emisores de positrones para la generación de imágenes médicas y estudios de tomografía por emisión de positrones (PET)

para determinar la distribución de los receptores. Los isótopos emisores de positrones adecuados que se pueden incorporar a los compuestos de la invención son ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar por lo general según técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado isotópicamente.

El compuesto de acuerdo con la invención puede estar en una composición farmacéutica que comprende el compuesto y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en terapia.

En otra realización, la invención se refiere a un método para tratar a un paciente que lo necesite que padece epilepsia, trastorno bipolar, migraña o esquizofrenia que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención.

En otra realización más, la invención se refiere a un método para tratar a un paciente que lo necesite que padece psicosis, manía, trastornos relacionados con el estrés, reacciones de estrés agudo, depresión bipolar, trastorno depresivo mayor, ansiedad, ataques de pánico, fobia social, trastornos del sueño, TDAH, TEPT, TOC, trastornos de impulsividad, trastornos de personalidad, trastorno esquizotípico, agresión, dolor crónico, neuropatía, trastornos del espectro autista, corea de Huntington, esclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer que comprende administrar al sujeto una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención.

De acuerdo con una realización, el compuesto de la invención se usa en terapia.

5 El uso de un compuesto de acuerdo con la invención es para el tratamiento de epilepsia, trastorno bipolar, migraña o esquizofrenia o, en otra realización, para el tratamiento de psicosis, manía, trastornos relacionados con el estrés, reacciones de estrés agudo, depresión bipolar, trastorno
10 depresivo mayor, ansiedad, ataques de pánico, fobia social, trastornos del sueño, TDAH, TEPT, TOC, trastornos de impulsividad, trastornos de la personalidad, trastorno esquizotípico, agresión, dolor crónico, neuropatía, trastornos del espectro autista, corea de Huntington,
15 esclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, el compuesto de la invención es para la fabricación de un medicamento para tratar epilepsia, síndrome X frágil, síndrome de Angelman, trastorno bipolar, migraña o esquizofrenia o, en otra realización, para la
20 fabricación de un medicamento para tratar psicosis, manía, trastornos relacionados con el estrés, reacciones de estrés agudo, depresión bipolar, trastorno depresivo mayor, ansiedad, ataques de pánico, fobia social, trastornos del sueño, TDAH, TEPT, TOC, trastornos de impulsividad,
25 trastornos de personalidad, trastorno esquizotípico, agresión, dolor crónico, neuropatía, trastornos del espectro autista, corea de Huntington, esclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer.

En el contexto de la presente, "sustituido
30 opcionalmente" significa que el resto indicado puede estar sustituido o puede no estarlo y, cuando está sustituido, está mono- o disustituido. Se entiende que en los casos donde no se indican sustituyentes para un resto "opcionalmente

sustituido", la posición se mantiene por un átomo de hidrógeno.

Un intervalo dado se puede indicar indistintamente con "-" (guion) o "a", por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₃" es
5 equivalente a "alquilo C₁ a C₃".

Los términos "alquilo C₁₋₃" y "alquilo C₁₋₆" se refieren a un hidrocarburo saturado no ramificado o ramificado que tiene de uno hasta seis átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, sin
10 carácter limitante, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo y t-butilo.

El término "alcoxi C₁₋₃" se refiere a un resto de la fórmula -OR, donde R indica alquilo C₁₋₃ como se ha definido anteriormente.

Los términos "cicloalquilo C₃₋₄", "cicloalquilo C₃₋₅" o "cicloalquilo C₃₋₈" se refieren a un anillo monocíclico saturado. Los ejemplos de dichos grupos incluyen
15 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

20 *Vías de administración:*

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención definido anteriormente se pueden formular específicamente para su administración por cualquier vía adecuada tal como la vía oral, rectal, nasal,
25 bucal, sublingual, transdérmica y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular e intravenosa); siendo preferida la vía oral.

Se apreciará que la vía dependerá del estado general y la edad del sujeto a tratar, de la naturaleza de la afección
30 que se trata y el ingrediente activo.

Formulaciones farmacéuticas y excipientes:

En lo sucesivo, el término "excipiente" o la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a

excipientes farmacéuticos que incluyen, sin carácter limitante, cargas, antiadherentes, aglutinantes, recubrimientos, colores, disgregantes, aromas, emolientes, lubricantes, conservantes, absorbentes, edulcorantes, 5 disolventes, vehículos y adyuvantes.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención, tal como uno de los compuestos descritos en la Sección experimental del presente documento. 10 La presente invención también proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular con excipientes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con 15 técnicas convencionales tales como las descritas en Remington, "The Science and Practice of Pharmacy", 22^a edición (2012), Editada por Allen, Loyd V., Jr.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosificación oral sólidas tales como 20 comprimidos, cápsulas, polvos y gránulos; y formas de dosificación oral líquidas, tales como soluciones, emulsiones, suspensiones y jarabes, así como polvos y gránulos para disolver o suspender en un líquido apropiado.

Las formas de dosificación orales sólidas se pueden 25 presentar en forma de unidades discretas (por ejemplo, comprimidos o cápsulas duras o blandas), conteniendo cada una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y preferiblemente uno o más excipientes adecuados. En los casos en los que sea apropiado, las formas de dosificación sólidas 30 se pueden preparar con revestimientos tales como revestimientos entéricos, o se pueden formular de modo que proporcionen una liberación modificada del ingrediente activo tal como liberación retardada o prolongada según

métodos bien conocidos en la técnica. En los casos en los que sea apropiado, la forma de dosificación sólida puede ser una forma de dosificación que se disgregue en la saliva tal como, por ejemplo, un comprimido orodispersable.

5 Ejemplos de excipientes adecuados para la formulación oral sólida incluyen, sin carácter limitante, celulosa microcristalina, almidón de maíz, lactosa, manitol, povidona, croscarmelosa sódica, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, pectina, estearato de magnesio, ácido
10 esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. De manera similar, la formulación sólida puede incluir excipientes para formulaciones de liberación retardada o prolongada conocidas en la técnica tal como monoestearato de glicerilo o hipromelosa. Si se utiliza material sólido para la
15 administración oral, la formulación se puede preparar, por ejemplo, mezclando el ingrediente activo con excipientes sólidos y posteriormente comprimiendo la mezcla en una máquina convencional para la formación de comprimidos; o la formulación se puede colocar, por ejemplo, en una cápsula
20 dura, por ejemplo, en forma de polvo, gránulo o minicomprimido. La cantidad de excipiente sólido variará ampliamente, pero típicamente estará comprendida de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosificación.

25 Las formas de dosificación orales líquidas pueden presentarse, por ejemplo, como elixires, jarabes, gotas orales o una cápsula llena de líquido. Las formas de dosificación orales líquidas se pueden presentar también como polvo para disolución o suspensión en un líquido acuoso
30 o no acuoso. Los ejemplos de excipientes adecuados para la formulación oral líquida incluyen, sin carácter limitante, etanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicoles, poloxámeros, sorbitol, polisorbato, mono- y diglicéridos,

ciclodextrinas, aceite de coco, aceite de palma y agua. Las formas de dosificación orales líquidas pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en un líquido acuoso o no acuoso, o incorporando el
5 ingrediente activo a una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

Se pueden utilizar excipientes adicionales en formulaciones orales sólidas y líquidas tales como colorantes, saborizantes y conservantes, etc.

10 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones para inyección o infusión, concentrados para inyección o infusión, así como polvos estériles para reconstituir en
15 soluciones estériles o dispersiones para inyección o infusión antes de su uso. Los ejemplos de excipientes adecuados para la formulación parenteral incluyen, sin carácter limitante, agua, aceite de coco, aceite de palma y disoluciones de ciclodextrinas. Las formulaciones acuosas
20 deben tamponarse adecuadamente en caso necesario y convertirse en isotónicas con suficiente solución salina o glucosa.

Otros tipos de composiciones farmacéuticas incluyen supositorios, inhalantes, cremas, geles, parches dérmicos,
25 implantes y formulaciones para la administración bucal o sublingual.

Es un requisito que los excipientes utilizados para cualquier formulación farmacéutica cumplan con la vía pretendida de administración y sean compatibles con los
30 ingredientes activos.

Dosis:

En una realización, el compuesto de la presente invención se administra en una cantidad de aproximadamente

0.001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. En particular, las dosificaciones diarias pueden estar en el intervalo de 0.01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día.

5 Las dosificaciones exactas dependerán de la frecuencia y el modo de administración, el género, edad, peso y estado general del sujeto que se vaya a tratar, la naturaleza y la gravedad de la afección que se vaya a tratar, cualesquiera enfermedades concomitantes que se vayan a tratar, el efecto

10 deseado del tratamiento y otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

Una dosificación oral típica para adultos estará en el intervalo de 0.1-1000 mg/día de un compuesto de la presente invención, tal como 1-500 mg/día, tal como 1-100 mg/día o 1-

15 50 mg/día. Convenientemente, los compuestos de la invención se administran en una forma de dosificación unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0.1 a 500 mg, tal como 10 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg de un compuesto de la presente

20 invención.

Formas isoméricas y tautoméricas:

Cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más átomos quirales, la referencia a los compuestos abarcará, a menos que se especifique lo contrario,

25 el compuesto enantiomérica o diastereoméricamente puro así como también mezclas de los enantiómeros o diastereómeros en cualquier proporción.

La representación MDL Enhanced Stereo se usa para describir la estereoquímica desconocida de los compuestos de la invención. Por lo tanto, el marcador "or1" en un átomo de

30 carbono quiral se usa para indicar que la estereoconformación absoluta de este átomo es desconocida; por ejemplo, la estereoconformación de este átomo de carbono es (S) o (R).

Además, el enlace quiral de un átomo de carbono marcado como "or1", que usa una cuña ascendente o una cuña descendente, son representaciones iguales; por ejemplo, los dos dibujos tienen el mismo significado, siendo el
5 significado que la estereoconformación absoluta en el átomo de carbono marcado "or1" no se conoce y puede ser (S) o (R).

Por lo tanto, el uso de enlaces de cuña ascendente y enlaces de cuña descendente en átomos etiquetados como "or1" simplemente pretende proporcionar una indicación visual de
10 que los dibujos representan diferentes estereoisómeros, en los que la conformación en el átomo de carbono marcado "or1" no se conoce.

Asimismo, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas diferentes
15 y se pretende que todas las formas tautoméricas que los compuestos sean capaces de formar estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Cantidad terapéuticamente eficaz:

En el presente contexto, la expresión "cantidad
20 terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa una cantidad suficiente para aliviar, detener, detener parcialmente, eliminar o retrasar las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de
25 dicho compuesto. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como también del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación
30 de una dosificación apropiada se puede conseguir utilizando una experimentación habitual, construyendo una matriz de valores y estudiando diferentes puntos en la matriz, todo lo

cual está comprendido en las competencias ordinarias de un médico formado.

Tratamiento y tratar:

En el presente contexto, "tratamiento" o "tratar" pretende indicar la atención y el cuidado de un paciente con el fin de aliviar, detener, detener parcialmente, eliminar o retrasar el progreso de la manifestación clínica de la enfermedad. El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

Todas las referencias, incluidas las publicaciones, solicitudes de patente y patentes, citadas en la presente se incorporan en su totalidad por referencia y en la misma medida en que si se indicara de forma individual y específica que cada referencia se incorpora por referencia y se expusiera en su totalidad (en la mayor medida permitida por la ley).

Uso en epilepsia, síndromes epilépticos, síntomas epilépticos o ataques

En otra realización, la invención se refiere a un método para tratar a un paciente que lo necesite que padece de epilepsia, síndromes epilépticos, síntomas epilépticos, epilepsia refractaria o resistente al tratamiento, o ataques que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención.

En otra realización adicional, la invención se refiere a un método para tratar a un paciente que lo necesite que padece de epilepsia focal (parcial) con ataques parciales simples, epilepsia focal (parcial) con ataques parciales complejos, epilepsia idiopática generalizada, ataques de Grand mal, estados epilépticos, ataques neonatales, encefalopatía epiléptica KCNQ (KCNQ2EE) y convulsiones neonatales familiares benignas, y otros síndromes

epilépticos (tales como epilepsia mioclónica severa en la infancia, epilepsia con ondas en espiga continuas durante el sueño de onda lenta, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet, y encefalopatía mioclónica temprana con síndrome de Ohtahara), o ataques relacionados con el estrés, cambios hormonales, fármacos (tales como anfetaminas o cocaína), alcohol, infección o alteraciones metabólicas (tales como hiponatremia) para su uso en el tratamiento de síntomas epilépticos como parte de trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de cuerpos de Lewy, forma juvenil de la enfermedad de Huntington, degeneración del lóbulo frontotemporal que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

El uso de un compuesto de acuerdo con la invención es para el tratamiento de la epilepsia, incluyendo el uso en el tratamiento de la epilepsia focal (parcial) con ataques parciales simples, epilepsia focal (parcial) con ataques parciales complejos, epilepsia idiopática generalizada, ataques de Grand mal, estado epiléptico, ataques neonatales, encefalopatía epiléptica KCNQ (KCNQ2EE) y convulsiones neonatales familiares benignas y otros síndromes epilépticos (tales como epilepsia mioclónica severa en la infancia, epilepsia con ondas en espiga continuas durante el sueño de onda lenta, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet y encefalopatía mioclónica temprana con síndrome de Ohtahara), o ataques relacionados con el estrés, cambios hormonales, fármacos, alcohol, infección, lesión traumática de cerebro, ictus, cánceres de cerebro, trastornos del espectro autista o alteraciones metabólicas (tales como hiponatremia), o para usar en síntomas epilépticos como parte de trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de cuerpos de

Lewy, forma juvenil de la enfermedad de Huntington, degeneración del lóbulo frontotemporal.

En otra realización, el compuesto de la invención es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia, síndromes epilépticos, síntomas epilépticos, epilepsia resistente o refractaria al tratamiento, o ataques que incluyen epilepsia focal (parcial) con ataques parciales simples, epilepsia focal (parcial) con ataques parciales complejos, epilepsia idiopática generalizada, ataques de Grand mal, estados epilépticos, ataques neonatales, encefalopatía epiléptica KCNQ (KCNQ2EE) y convulsiones neonatales familiares benignas y otros síndromes epilépticos (tales como epilepsia mioclónica severa en la infancia, epilepsia con ondas en espiga continuas durante el sueño de onda lenta, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet y encefalopatía mioclónica temprana con síndrome de Ohtahara), o ataques relacionados con el estrés, cambios hormonales, fármacos, alcohol, infección, lesión traumática de cerebro, ictus, cánceres de cerebro, trastornos del espectro autista o alteraciones metabólicas (tales como hiponatremia), o para su uso en el tratamiento de síntomas epilépticos como parte de trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de cuerpos de Lewy, forma juvenil de la enfermedad de Huntington, degeneración del lóbulo frontotemporal.

La clasificación de la epilepsia se puede basar en el documento ICD-10 (2016, publicado por la OMS) y se describe en la sección G40 y G41, y se incluye en el tratamiento de la epilepsia de acuerdo con la invención

G40.0 Epilepsia idiopática relacionada con la localización (focal)(parcial) y síndromes epilépticos con ataques de inicio localizado

G40.1 Epilepsia sintomática relacionada con la localización (focal)(parcial) y síndromes epilépticos con ataques parciales simples

5 G40.2 Epilepsia sintomática relacionada con la localización (focal)(parcial) y síndromes epilépticos con ataques parciales complejos

G40.3 Epilepsia idiopática generalizada y síndromes epilépticos

10 G40.4 Otra epilepsia generalizada y síndromes epilépticos

G40.5 Síndromes epilépticos especiales

G40.6 Ataques de Grand mal, inespecíficos (con o sin petit mal)

15 G40.7 Petit mal, inespecíficos, sin ataques de grand mal

G40.8 Otra epilepsia

G40.9 Epilepsia, inespecífica

G41 Estados epilépticos

Tratamiento de los ataques

20 Un ataque es una alteración eléctrica súbita e incontrolada en el cerebro. Puede producir cambios en el comportamiento, movimientos o sentimientos, y en los niveles de consciencia. Si una persona tiene dos o más ataques o una tendencia a tener ataques recurrentes, entonces se
25 diagnostica como epilepsia.

Existen muchos tipos de ataques, que varían en severidad. Los tipos de ataques varían según dónde y cuándo se producen en el cerebro. La mayoría de los ataques duran de 30 segundos a dos minutos.

30 **Ataques focales**

Los ataques focales son el resultado de una actividad eléctrica anómala en un área del cerebro. Los ataques focales pueden producirse con o sin pérdida de consciencia:

• **Ataques focales con alteración de la consciencia.** Estos ataques implican un cambio o pérdida de la consciencia o consciencia. La persona puede quedarse mirando fijamente al vacío y no responder normalmente al entorno o realizar
5 movimientos repetitivos, tales como frotarse las manos, masticar, tragar o caminar en círculos.

• **Ataques focales sin alteración de la consciencia.** Estos ataques pueden alterar las emociones o cambiar la forma en que las cosas parecen, huelen, se sienten, saben o suenan,
10 pero la persona no pierde la consciencia. Estos ataques también pueden dar como resultado tirones involuntarios de una parte del cuerpo, como un brazo o una pierna, y síntomas sensoriales espontáneos tales como hormigueo, mareo y luces destelleantes.

15

Ataques generalizados

Los ataques que parecen implicar todas las áreas del cerebro se denominan ataques generalizados. Los diferentes tipos de ataques generalizados incluyen:

20 • **Ataques de ausencia.** Los ataques de ausencia, anteriormente conocidos como ataques de petit mal, se producen frecuentemente en niños y se caracterizan por quedarse mirando fijamente al vacío o por sutiles movimientos corporales, tales como parpadeo ocular o fruncir los labios.
25 Estos ataques pueden producirse en racimo y producir un corto desmayo.

• **Ataques tónicos.** Los ataques tónicos producen rigidez en sus músculos. Estos ataques suelen afectar la musculatura de la espalda, brazos y piernas.

30 • **Ataques atónicos.** Los ataques atónicos, también conocidos como ataques de caída, producen una pérdida del control muscular, que pueden producir un colapso o caída súbitos.

- **Ataques clónicos.** Los ataques clónicos están asociados con movimientos de tirones musculares repetidos o rítmicos. Estos ataques suelen afectar al cuello, rostro y brazos.
- **Ataques mioclónicos.** Los ataques mioclónicos aparecen habitualmente como tirones o torsiones súbitos y breves en sus brazos y piernas.
- **Ataques tónicos-clónicos.** Los ataques tónicos-clónicos, anteriormente conocidos como ataques de grand mal, son el tipo más dramático de ataque epiléptico y pueden producir una pérdida súbita de consciencia, rigidez corporal y agitación y, algunas veces, pérdida del control de la vejiga o morderse la lengua.

Muchas veces, los ataques pueden estar asociados o causados por:

Fiebre alta, que puede estar asociada con una infección tal como meningitis

Falta de sueño

Baja concentración de sodio en sangre (hiponatremia), que puede producirse durante la terapia con diuréticos

Medicamentos, tales como algunos analgésicos, antidepresivos o terapias para dejar el tabaquismo, que disminuyen el umbral de los ataques

Traumatismo en la cabeza que produce una zona de sangrado en el cerebro

Ictus

Tumor cerebral

Fármacos, tales como anfetaminas o cocaína

Alcohol

Los títulos y los subtítulos se utilizan en la presente únicamente por conveniencia y no se deben interpretar como limitantes de la invención de modo alguno.

El uso de todos y cada uno de los ejemplos o del lenguaje a modo de ejemplo (que incluye "por ejemplo", "p. ej." y

"tal/es como") en la presente memoria descriptiva tiene por objeto únicamente ilustrar la invención y dicho uso no supone ninguna limitación del alcance de la invención a menos que se indique lo contrario.

5 La mención y la incorporación de documentos de patente en la presente se realiza únicamente por conveniencia y no refleja ningún punto de vista sobre la validez, patentabilidad y/o aplicabilidad de tales documentos de patente.

10 La presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del contenido mencionado en las reivindicaciones que se adjuntan a la presente, en la medida que lo permita la ley pertinente.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

15 Evaluación biológica:

Cultivo celular

Un fragmento de ADNc sintetizado que codifica Kv7.3 humano y Kv7.2 humano separado por una secuencia P2A se insertó en el vector pcDNA5/FRT/TO usando los sitios de
 20 restricción BamHI y XhoI. La construcción se transfectó entonces en células HEK Flp-In 293 usando Lipofectamine2000. Las células transfectadas se cultivaron durante 48 horas en DMEM que contenía FBS al 10% (v/v) y PenStrep al 1% y posteriormente se mantuvieron bajo selección en DMEM que
 25 contenía FBS al 10% (v/v), PenStrep al 1% e Higromicina B 200 ug/ml a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5%. La línea celular hKv7.2/hKv7.3 estable resultante (HEK-hKv7.2/hKv7.3) se ensayó funcionalmente con pinza de parche de células enteras automatizada y mostró una corriente de
 30 Kv7 típica que era sensible a XE991 y potenciada por Retigabina.

Ensayo de afluencia de talio

El ensayo de afluencia de talio para la activación de

los canales de potasio se realizó de forma análoga a un procedimiento publicado (C.D. Weaver, et al., J Biomol Screen 2004, 9, 671-677) usando el kit de ensayo de potasio FLIPR (Molecular Devices). Las células HEK-hKv7.2/hKv7.3 se pusieron en placas de cultivo de 96 pocillos, con paredes negras, de fondo transparente (Corning, Acton, MA, Estados Unidos) a una densidad de 80,000 células/pocillo (100 µl/pocillo) si las células se ensayaron al día siguiente, o 40,000 células/pocillo (100 µl/pocillo) si las células se ensayaron dos días después de la siembra.

El día del ensayo, el medio se eliminó, después de lo cual se añadieron 50 µl/pocillo del compuesto de ensayo diluido hasta una concentración final 2x en HBSS que contenía HEPES 20 mM, y 50 µl/pocillo de tampón de carga de colorante 2x. Las células se incubaron entonces durante 60 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Se prepararon tampones de estimulación libres de cloro que contenían Tl^+ y K^+ a una concentración final 5x (concentración 5x: 5 mM en ambos casos) y compuesto de ensayo a una concentración final 1x, durante la incubación. Las células se ensayaron entonces en un sistema de cribado de fármacos funcional FDSS7000EX (Hamamatsu). Después de 60 s de lectura de la señal de fluorescencia de referencia a 0.1 Hz, y 10 s a 1 Hz, se añadieron 25 µl/pocillo de tampón de estimulación y la fluorescencia se midió continuamente durante 50 s a 1 Hz seguido de 4 min a 0.1 Hz. El efecto del compuesto se cuantificó usando AUC como lectura y se normalizó a un compuesto de referencia, que se incluyó en cada placa.

Efectos de los compuestos

En el ensayo descrito anteriormente, los compuestos de la invención tuvieron la siguiente actividad biológica:

	Ejemplo	CE ₅₀ , nM
5	1a	7600
	1b	420
	2a	10000
	2b	1800
	3a	2800
	3b	2400
10	4a	1700
	4b	2900
	5a	1200
	5b	4500
	6a	2500
	6b	1100
15	7a	4000
	7b	25000
	8a	4800
	8b	1200
	9a	1500
	9b	9200
20	10a	660
	10b	4100
	11a	5400
	11b	1700
	12a	1300
	12b	6200
25	13a	960
	13b	360
	14a	5200
	14b	1300
	15a	3700
	15b	650
30	16a	2600

5

10

15

20

25

Ejemplo	CE ₅₀ , nM
16b	430
17	1500
18	950
19	940
20	1500
21	1000
22	4500
23	1500
24	2400
25	1900
26	960
27	2300
28	3200
29	5400
30	1800
31	2600
32	2500
33	2100
34	2500
35	3500
36a	2700
36b	16000

30

Síntesis de los compuestos de la invención:

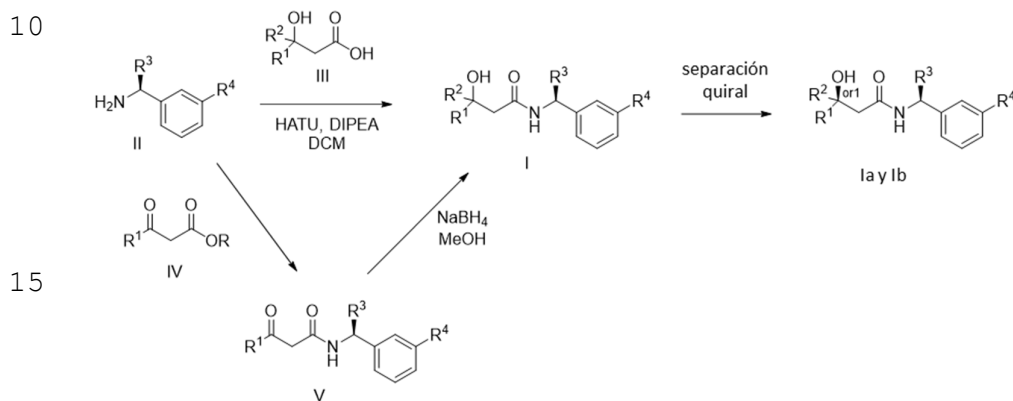
Métodos generales:

Los procedimientos generales para la síntesis de intermedios y los compuestos de Fórmula general I se describen en el Esquema de reacción 1, y se ilustran específicamente en las preparaciones y Ejemplos. Dentro del alcance de la presente invención hay variaciones de los

procedimientos descritos, que son conocidos por un experto en la técnica.

Los compuestos de la invención se preparan como se describe en el Esquema 1. Varios de los compuestos de Fórmula general I contienen dos átomos de carbono quirales, y se forman como una mezcla de diastereómeros. Cuando este es el caso, los diastereómeros pueden separarse, para producir los estereoisómeros individuales Ia y Ib.

Esquema 1:



El Esquema I representa la preparación de los compuestos de Fórmula general I por dos rutas generales. La primera ruta es la síntesis de compuestos de Fórmula I por reacción de una amina enantioméricamente pura de Fórmula general II, y un ácido de Fórmula general III, a través de una metodología bien conocida en la técnica para la conversión de un ácido y una amina en una amida. Esta metodología incluye la formación de derivados reactivos del ácido de Fórmula III, que incluyen, sin carácter limitante, ésteres activados y anhídridos mixtos reactivos, seguido de condensación con aminas de Fórmula general II. Una de tales metodologías es la realización de la condensación en presencia de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU) y una base adecuada tal como

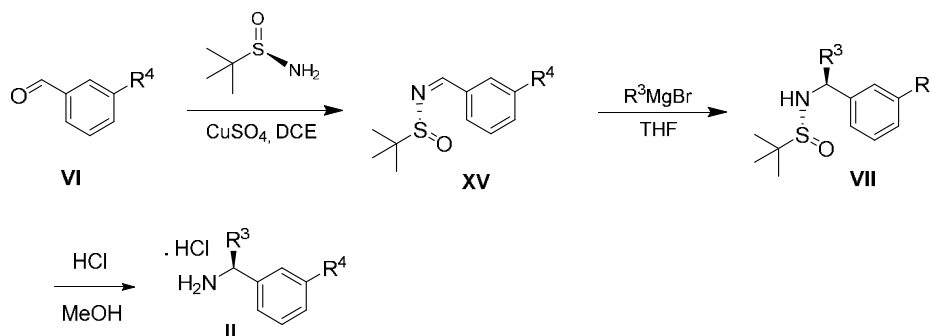
diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente tal como diclorometano (DCM).

Como alternativa, cuando R^2 es H, los compuestos de Fórmula general I se pueden preparar a través de una segunda
 5 ruta general, en la que los intermedios de Fórmula general V se tratan con un agente reductor adecuado tal como NaBH_4 , en un disolvente adecuado tal como metanol. Los intermedios de Fórmula V se pueden obtener a partir de aminas enantioméricamente puras de Fórmula general II, y un ácido
 10 carboxílico de Fórmula general IV ($R = H$). Esta transformación puede realizarse usando condiciones de reacción similares a las descritas anteriormente para la condensación de II y III para formar I.

Una variación de este procedimiento es la reacción de
 15 acoplamiento directo entre una amina quiral de Fórmula general II y un éster del ácido carboxílico de Fórmula general IV ($R = \text{Me}, \text{Et}$). Esta reacción puede realizarse calentando los reactivos a reflujo en un disolvente adecuado tal como tolueno, en presencia de una base adecuada tal como
 20 DIPEA, y en presencia de una cantidad catalítica de un catalizador adecuado tal como 4-dimetilamino piridina (DMAP).

Las aminas ópticamente activas de Fórmula general II pueden prepararse como se describe en el Esquema 2a:

25 **Esquema 2a**



Los aldehídos de Fórmula general VI pueden condensarse con (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida en un disolvente adecuado tal como dicloroetano, en presencia de un agente de secado, tal como isopropóxido de titanio (IV) o sulfato cúprico. La sulfinilimina formada se trata con R^3MgBr en un disolvente inerte adecuado tal como THF, para dar las (R)-2-metil-N-((S)-1-aril-alquil)propano-2-sulfinamidas VII sustituidas correspondientes, que se convierten en los compuestos de Fórmula general II por tratamiento con un ácido apropiado en un disolvente apropiado, tal como HCl en MeOH.

En variaciones de este procedimiento, un sustituyente R^3 que tiene un grupo funcional se puede modificar adicionalmente, usando metodología convencional de conversión de grupos funcionales conocida del químico experto en la técnica. Los ejemplos de dichas manipulaciones para la preparación de aminas quirales se ilustran en el Esquema 2b. Un intermedio de Fórmula general VII en el que R^3 = alilo se puede formar a partir de XV y alil-MgBr, y puede experimentar reducción catalítica para dar R^3 = n-propilo, usando $H_2(g)$ en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd/C, en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo. Alternativamente, el intermedio de Fórmula general VII en el que R^3 = alilo puede experimentar dihidroxilación seguida de escisión oxidativa para proporcionar un intermedio VII en el que R^3 = acetaldehído, por tratamiento con catalizadores adecuados tales como K_2OsO_4 y $NaIO_4$, en presencia de una base adecuada tal como 2,6-lutidina, y en un disolvente adecuado tal como dioxano/ H_2O . El aldehído obtenido puede experimentar transformaciones adicionales; por ejemplo, intercambio de oxígeno por dos átomos de flúor por tratamiento con un reactivo adecuado tal como trifluoruro de (dietilamino)sulfuro (DAST), en un disolvente adecuado tal como DCM. En una etapa final, las aminas quirales se

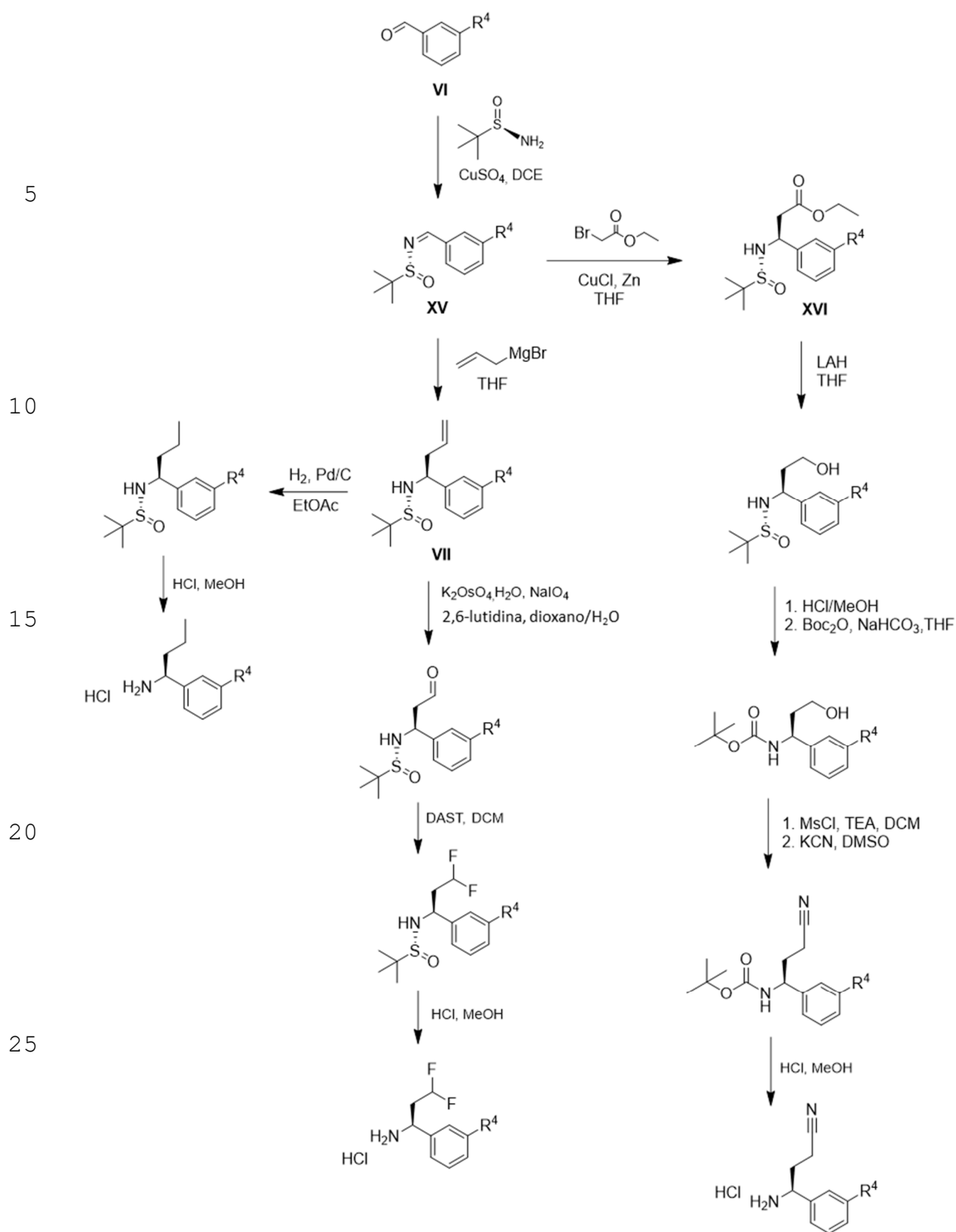
pueden obtener mediante hidrólisis como se ha descrito anteriormente.

En otro ejemplo, un intermedio de Fórmula general XVI en el que R^3 es un éster de ácido acético, se puede formar a partir de XV en una reacción con 2-bromoacetato de etilo, en presencia de CuCl y Zn activado, en un disolvente adecuado tal como THF. El grupo éster se puede derivatizar adicionalmente mediante transformaciones conocidas del químico experto. Por ejemplo, el éster se puede reducir a un alcohol primario, por tratamiento con un agente reductor adecuado tal como $LiAlH_4$, en un disolvente adecuado, tal como THF. El alcohol obtenido también se puede derivatizar adicionalmente mediante transformaciones conocidas del experto en la técnica. Por ejemplo, el alcohol se puede transformar en un grupo saliente mediante su activación con un reactivo tal como cloruro de mesilo en presencia de una base adecuada tal como trietilamina (TEA), en un disolvente adecuado tal como DCM. Los mesilatos resultantes se pueden hacer reaccionar con un nucleófilo adecuado, tal como cianuro de potasio, en un disolvente adecuado tal como DMSO.

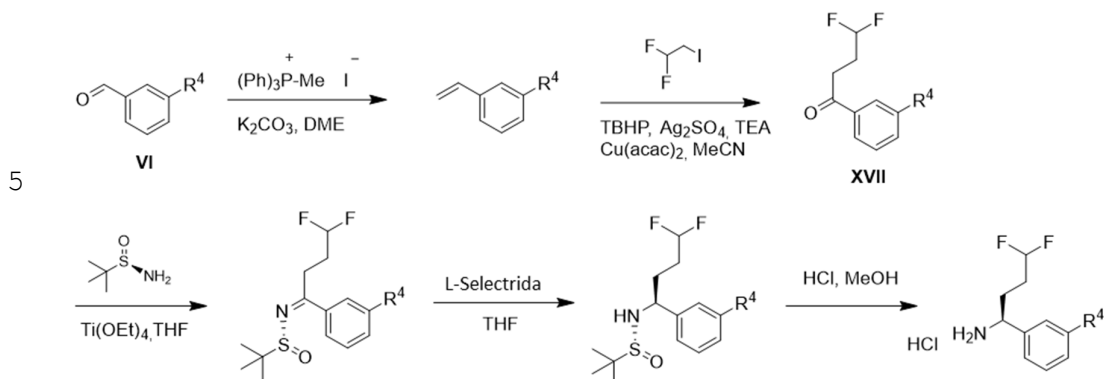
Esquema 2b:

25

30



Los aldehídos de Fórmula general VI también se pueden transformar en aminas quirales de Fórmula general II mediante una estrategia alternativa, como se ilustra en el Esquema 2c:

Esquema 2c:

Según este procedimiento, los benzaldehídos VI adecuadamente sustituidos se pueden transformar en los estirenos adecuadamente sustituidos correspondientes, usando metodología de Wittig conocida del químico experto. Estos intermedios pueden experimentar una reacción de alquilación-oxidación para formar los cetointermedios XVII. Los intermedios de Fórmula general XVII pueden condensarse con (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida en un disolvente adecuado tal como dicloroetano, en presencia de un agente de secado adecuado, tal como etóxido de titanio(IV). La sulfinilimina formada se puede reducir con un agente reductor adecuado tal como L-Selectrida, en un disolvente inerte adecuado tal como THF, para dar la correspondiente (R)-2-metil-N-((S)-1-aril-alquil)propano-2-sulfinamida adecuadamente sustituida que se puede convertir en aminas quirales de Fórmula general II por tratamiento con un ácido apropiado en un disolvente apropiado, tal como HCl en MeOH.

15

20

25

El experto en la técnica reconocerá que son posibles otras transformaciones a partir de algunos de los intermedios; la presente invención pretende incluir dichas transformaciones alternativas.

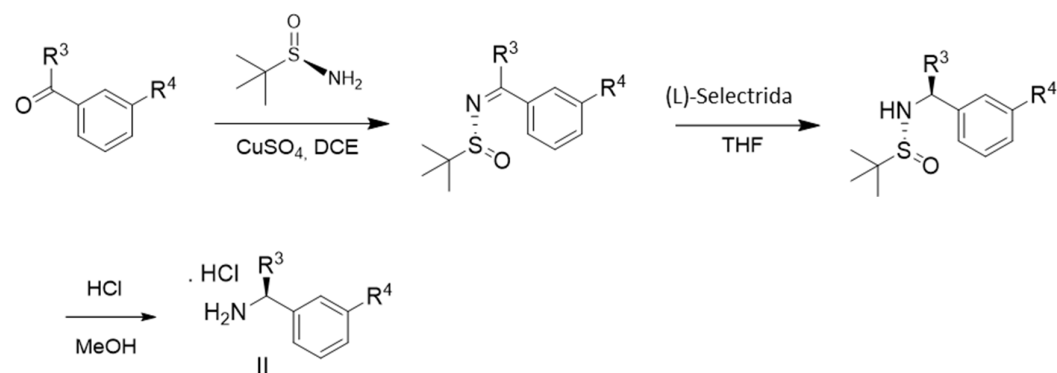
30

Los aldehídos de Fórmula VI, usados para preparar los compuestos de la invención, están disponibles

comercialmente, o se pueden preparar como se describe en la bibliografía, véase Journal of Medicinal Chemistry, 45(18), 3891-3904; 2002.

En otro procedimiento, las aminos quirales de Formula II se pueden obtener a partir de una arilcetona, a través de la reducción con hidruro de la sulfinilimina intermedia obtenida a partir de la reacción con (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida, con un reactivo tal como L-Selectrida; como se muestra en el Esquema 3a.

Esquema 3a



En el Esquema 3b se ilustra una variación de este procedimiento. En este procedimiento, otros sustituyentes R^3 que son éteres, se pueden instalar desde una alfa bromoacetofenona común intermedia XI, obtenida a partir de la bromación de una acetofenona adecuadamente sustituida. Los ejemplos incluyen, sin carácter limitante, la introducción de grupos éter de fluoroalquilmetileno como R^3 . Por lo tanto, usando esta metodología, una bromoacetofenona adecuadamente sustituida se puede hacer reaccionar con un donante de fluoroalcoxi, tal como trifluorometanosulfonato de trifluorometilo y KF en condiciones de Finkelstein, en un disolvente adecuado tal como dimetilacetamida (DMA), para dar el intermedio XII, que se puede transformar adicionalmente en aminos quirales, como se ha descrito

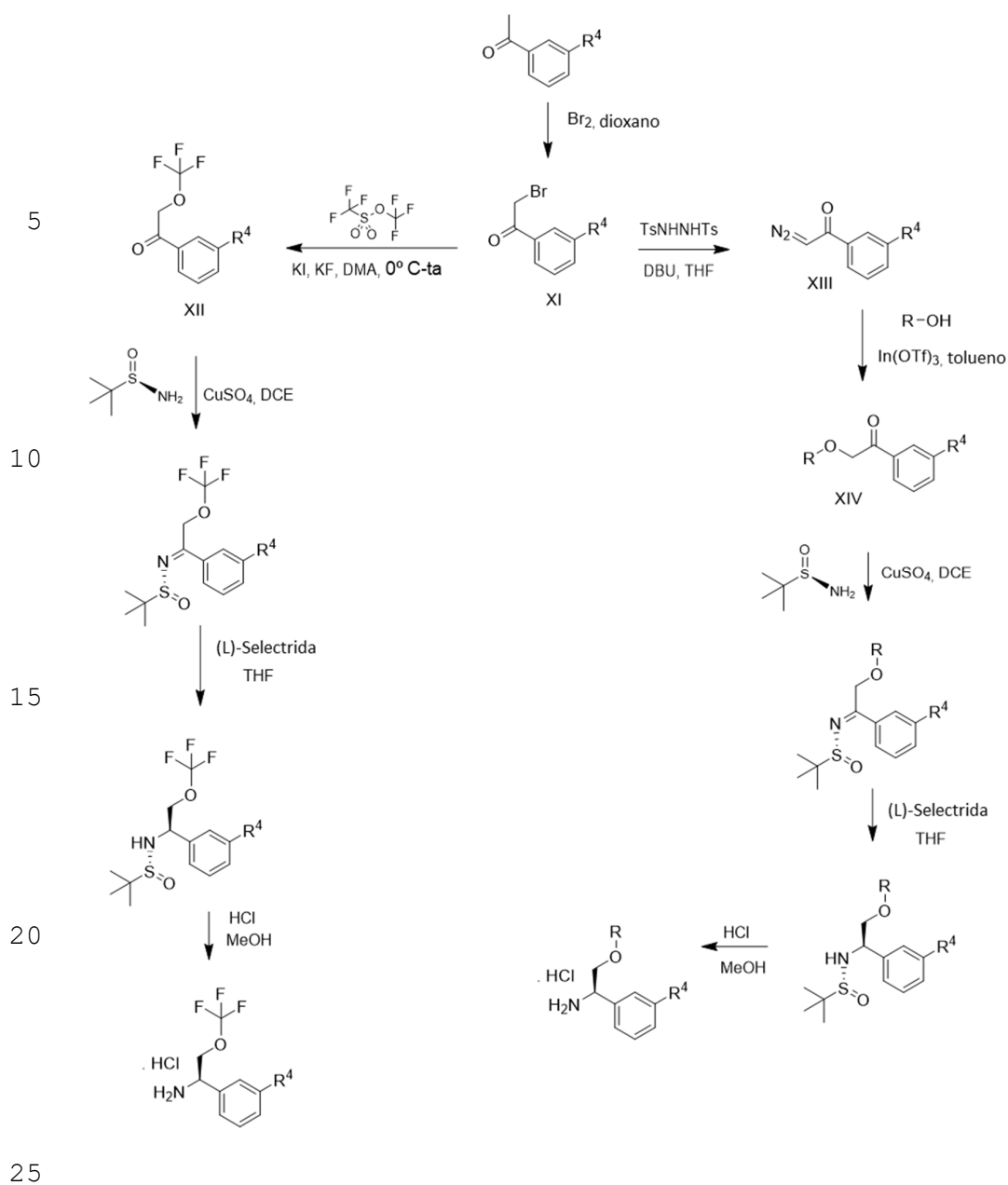
anteriormente. Otros ejemplos incluyen, sin carácter limitante, la introducción de éteres de alquilmetileno como R³. Por lo tanto, una bromoacetofenona adecuadamente sustituida se puede transformar en el acildiazo intermedio XIII, por reacción con 4-metil-N'-(p-tolilsulfonil)bencenosulfonohidrazida en presencia de una base adecuada, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y en un disolvente adecuado tal como THF. El intermedio XIII puede experimentar una reacción de formación de carbeno, a través del tratamiento con un catalizador adecuado tal como triflato de indio, en un disolvente adecuado tal como tolueno. El carbeno formado se puede atrapar *in situ* con un alcohol adecuado para dar los alcoxietointermedios XIV. A partir del intermedio XIV, se pueden obtener las aminas quirales de Formula II con manipulaciones convencionales como las descritas anteriormente.

20

25

Esquema 3b:

30

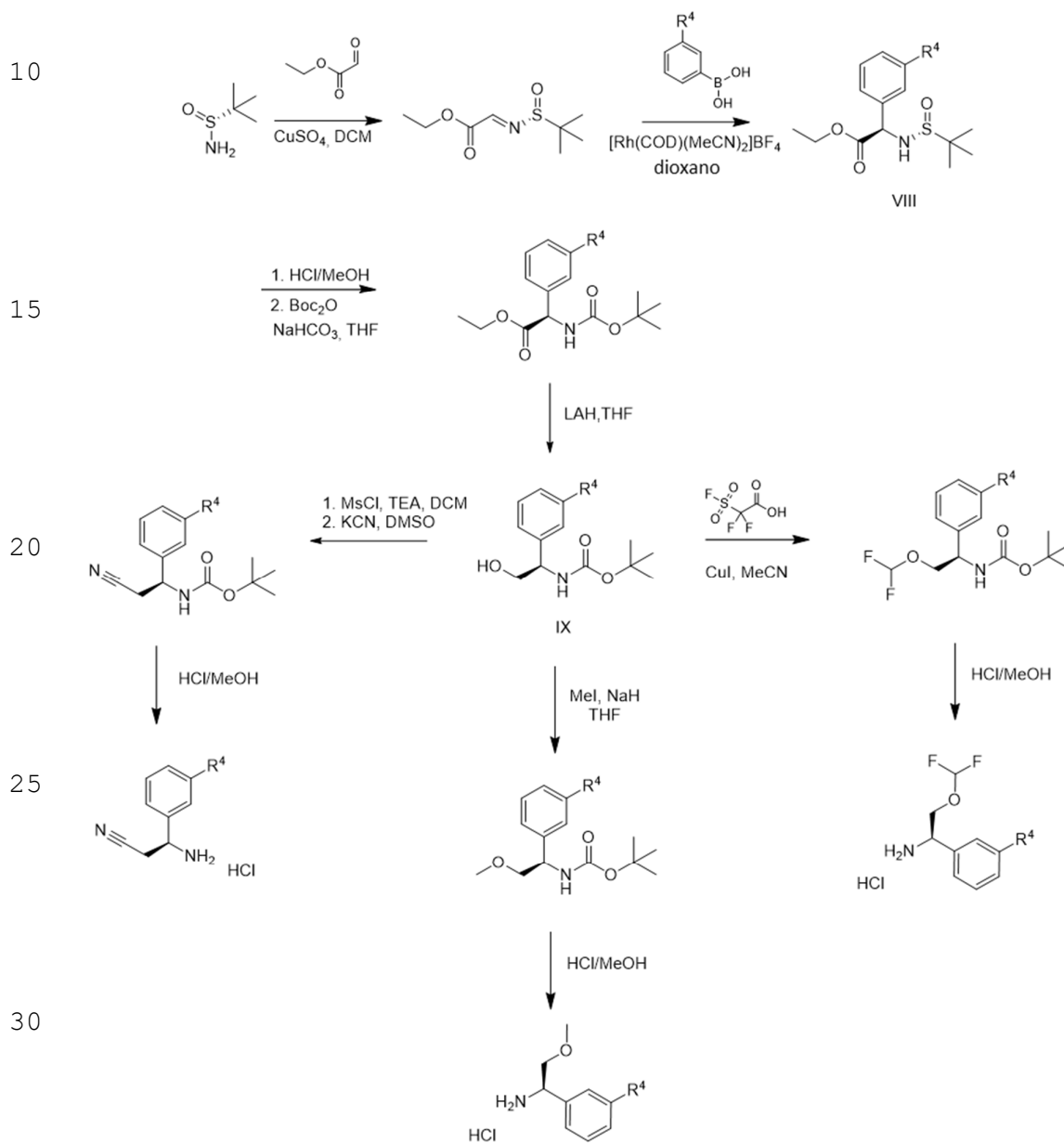


Las cetonas o acetofenonas adecuadamente sustituidas usadas para preparar los compuestos de la invención, están disponibles en el mercado, o pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

El experto en la técnica reconocerá que son posibles otras transformaciones a partir de los intermedios de Fórmula general XI; la presente invención pretende incluir dichas transformaciones alternativas.

Otro procedimiento adecuado para acceder a aminos quirales de Fórmula general II, en la que R^3 es un éter, se describe en el Esquema 4.

Esquema 4:

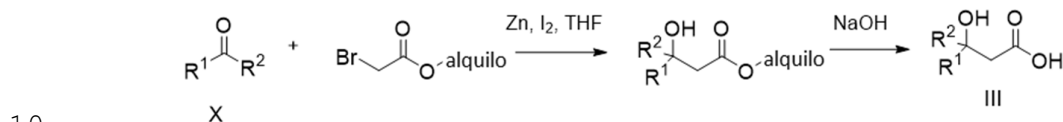


En este procedimiento, la glioxilato sulfinilimina, formada en una reacción de condensación entre un éster glioxílico y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida, se puede hacer reaccionar con un ácido borónico adecuadamente sustituido usando un catalizador adecuado tal como tetrafluoroborato de bis(acetonitrilo)(1,5-ciclooctadieno)rodio (I), en un disolvente adecuado tal como dioxano, como se describe en el documento JP 2017/095366A. Los intermedios VIII resultantes se pueden hidrolizar, volver a protegerse con un grupo protector adecuado tal como Boc en condiciones normalizadas, y someterse a reducción del éster en condiciones adecuadas tales como LiAlH_4 en THF, para dar los alcoholes intermedios de Fórmula general IX. Los intermedios de Fórmula IX se pueden derivatizar adicionalmente para acceder al sustituyente R^3 deseado. Por ejemplo, el grupo alcohol de los intermedios IX se puede difluorometilar usando un reactivo adecuado tal como ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético en condiciones tales como activación con CuI, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, o; el grupo alcohol de IX se puede alquilar usando haluros de alquilo simples, tales como yoduro de metilo, en presencia de una base adecuada tal como NaH en un disolvente adecuado tal como THF. Alternativamente, el alcohol de los intermedios IX se puede transformar en un grupo saliente mediante su activación con un reactivo tal como cloruro de mesilo en presencia de una base adecuada tal como TEA, en un disolvente adecuado tal como DCM. Los mesilatos resultantes se pueden hacer reaccionar con un nucleófilo adecuado, tal como cianuro de potasio, en un disolvente adecuado tal como DMSO.

El experto en la técnica reconocerá que son posibles otras transformaciones a partir de los intermedios de Fórmula general IX; la presente invención pretende incluir dichas transformaciones alternativas.

Los ácidos carboxílicos de Fórmula general III se pueden preparar como se describe en el Esquema 5:

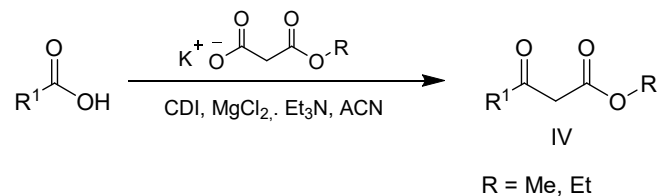
Esquema 5



Las cetonas de Fórmula general X se hacen reaccionar con un éster alquílico de ácido bromoacético activado con, por ejemplo, Zn y yodo, para producir el correspondiente aducto aldólico. En un procedimiento alternativo, el éster de ácido bromoacético se puede activar usando Zn y TMSCl (cloruro de trimetilsililo). En una etapa final, la hidrólisis del éster alquílico se realiza por tratamiento con una base apropiada tal como NaOH o LiOH en un disolvente apropiado, tal como agua, o un alcohol en agua, y seguido de acidificación con un ácido apropiado para producir los compuestos de Fórmula III.

El éster del ácido carboxílico de Fórmula general IV (R = Me, Et) están comercialmente disponibles o pueden prepararse como se describe en el Esquema 6:

Esquema 6



Los ácidos carboxílicos adecuadamente sustituidos se pueden activar usando un reactivo adecuado tal como CDI y condensarse con 3-etoxi-3-oxo-propanoato de potasio en

presencia de MgCl_2 , para dar los intermedios de Fórmula general IV.

Los espectros de ^1H RMN se registraron a 400.13 MHz en un instrumento Bruker Avance III 400 o a 300.13 MHz en un instrumento Bruker Avance 300. Se utilizó sulfóxido de dimetilo deuterado o cloroformo deuterado como disolvente. Se utilizó tetrametilsilano como patrón de referencia interno. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en valores de ppm relativos a tetrametilsilano. Las siguientes abreviaturas se usan para la multiplicidad de señales de RMN: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, q = quintuplete, h = heptuplete, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de doblete de dobletes, dt = doblete de triplete, dc = cuadruplete de dobletes, tt = triplete de tripletes, m = multiplete y s a = singlete ancho.

Los sistemas cromatográficos y los métodos para evaluar la pureza química (métodos LCMS) y la pureza quiral (métodos SFC y HPLC) se describen a continuación.

Método LCMS 1: Aparato: Sistema LCMS 1200 de Agilent con detector ELS.

	Columna	Xbridge-C18 de Waters, 50×2 mm, 5 μm		
	Caudal	0.8 mL/min		
	Tiempo de ejecución	4.5 min.		
25	Longitud de onda	254 nm		
	Temp. de columna	50 °C		
	Fuente de iones	ESI		
	Disolvente A	Agua + 0.04% de TFA		
	Disolvente B	MeCN + TFA al 0.02%		
30	Gradiente	Tiempo (min)	A%	B%
		0	99	1

	3.4	0	100
	4	0	100
	4.01	99	1
	4.5	99	1

5

Método LCMS 2: Aparato: Sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS

10	Columna	Waters XBridge ShieldRP18, 50 x 2.1 mm, 5 µm		
	Caudal	0.8 mL/min		
	Tiempo de ejecución	4.5 min.		
15	Longitud de onda	254 nm		
	Temp. de columna	40 °C		
	Fuente de iones	ESI		
20	Disolvente A	Agua + NH ₃ .H ₂ O al 0.05%		
	Disolvente B	MeCN		
	Gradiente	Tiempo (min)	A%	B%
		0	95	5
		3.4	0	100
25		4	0	100
		4.01	95	5
		4.5	95	5

30 **Método LCMS 3:** Aparato sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS

Columna	Xbridge-C18 de Waters, 50x2 mm, 5 µm
Caudal	0.8 mL/min

5	Tiempo de ejecución	4.5 min.		
	Longitud de onda	254 nm		
	Temp. de columna	50 °C		
	Fuente de iones	ESI		
	Disolvente A	Agua + 0.04% de TFA		
10	Disolvente B	MeCN + TFA al 0.02%		
	Gradiente	Tiempo (min)	A%	B%
		0	90	10
		3.4	0	100
		4	0	100
		4.01	90	10
		4.5	90	10
15				

Método LCMS 4: Aparato sistema Shimadzu LC20ADXR LCMS con detector ELS

20	Columna	Poroshell HPH-C18, 50×2.7 mm, 3 µm		
	Caudal	1.2 mL/min		
	Tiempo de ejecución	3 min.		
	Longitud de onda	190-400 nm		
	Temp. de columna	40 °C		
25	Fuente de iones	ESI		
	Disolvente A	Agua + NH ₄ HCO ₃ al 0.04%		
	Disolvente B	MeCN		
	Gradiente	Tiempo (min)	A%	B%
		0	95	5
30		2.2	5	95
		2.8	5	95

	3	95	5
--	---	----	---

Métodos analíticos quirales:

5 **Método SFC 1:** Aparato: Waters UPC2

10	Columna	Chiralpak AD-3 150 x 4.6 mm de D.I., 3 um	
	Caudal	2.5 mL/min	
	Tiempo de ejecución	8 min.	
	Longitud de onda	220 nm	
	Temp. de columna	35 °C	
15	Disolvente A	EtOH + dietilamina al 0.05%	
	Gradiente	Tiempo (min)	A%
		0	5
		4.5	40
		7	40
		7.01	5
		8	5
20			

Método SFC 2: Aparato: Agilent 1260

25	Columna	(S,S)Whelk-01 100x4.6 mm I.D., 5 um	
	Caudal	2.5 mL/min	
	Tiempo de ejecución	7 min.	
	Longitud de onda	220 nm	
	Temp. de columna	40 °C	
30	Disolvente A	EtOH + dietilamina al 0.05%	
	Gradiente	Tiempo (min)	A%
		0	5
		5.5	40

	5.51	5
	7	5

Método SFC 3: Aparato: Agilent 1260

5

10

15

20

Columna	Chiralpak AS-3 150 x 4.6 mm de D.I., 3 um	
Caudal	2.5 mL/min	
Tiempo de ejecución	7 min.	
Longitud de onda	220 nm	
Temp. de columna	40°C	
Disolvente A	EtOH + dietilamina al 0.05%	
Gradiente	Tiempo	A%
	0	5
	5	40
	5.5	40
	5.51	5
	7	5

Método SFC 4: Aparato: Agilent 1260

25

30

Columna	Chiralpak AD-3 150 x 4.6 mm de D.I., 3 um	
Caudal	2.5 mL/min	
Tiempo de ejecución	7 min.	
Longitud de onda	220 nm	
Temp. de columna	40 °C	
Disolvente A	iPrOH + dietilamina al 0.05%	
Gradiente	Tiempo	A%
	0	5

	5.5	40
	5.51	5
	7	5

5 **Método SFC 5:** Aparato: Agilent 1260

10	Columna	Lux Cellulose-2 150 x 4.6 mm de D.I., 3 μ m	
	Caudal	2.5 mL/min	
	Tiempo de ejecución	10 min.	
	Longitud de onda	220 nm	
15	Temp. de columna	40 °C	
	Disolvente A	MeOH + dietilamina al 0.05%	
	Gradiente	Tiempo	A%
		0	5
20		5.5	40
		8.5	40
		8.51	5
		10	5

Método SFC 6: Aparato: Agilent 1260

25	Columna	Chiralpak AD-3 150 x 4.6 mm de D.I., 3 μ m	
	Caudal	2.5 mL/min	
30	Tiempo de ejecución	7 min.	
	Longitud de onda	220 nm	
	Temp. de columna	35 °C	
	Disolvente A	EtOH + dietilamina al 0.05%	
	Gradiente	Tiempo (min)	A%

	0	5
	5.5	40
	5.51	5
	7	5

5

Método SFC 7: Aparato: Waters UPC2

	Columna	Chiralpak AS-3 150 x 4.6 mm de D.I., 3 um	
10	Caudal	2.5 mL/min	
	Tiempo de ejecución	7 min.	
	Longitud de onda	220 nm	
	Temp. de columna	35°C	
15	Disolvente A	EtOH + dietilamina al 0.05%	
	Gradiente	Tiempo (min)	A%
		0	5
		5	40
		5.5	40
20		7	5

Método SFC 8: Aparato: Waters UPC2

25	Columna	ChiralPak AD-3 150 x 4.6 mm de D.I., 3 um	
	Caudal	2.5 mL/min	
	Tiempo de ejecución	10 min.	
	Longitud de onda	210 nm	
30	Temp. de columna	35 °C	
	Disolvente A	EtOH + dietilamina al 0.05%	
	Gradiente	Tiempo	A%

5		0	5
		5	40
		7.5	40
		7.51	5
		10	5

Método SFC 9: Aparato: Waters UPC2

10	Columna	Chiralcel OJ-3 150 x 4.6 mm de D.I., 3 um	
	Caudal	2.5 mL/min	
15	Tiempo de ejecución	7 min.	
	Longitud de onda	220 nm	
	Temp. de columna	35 °C	
20	Disolvente A	MeOH + dietilamina al 0.05%	
	Gradiente	Tiempo	A%
		0	5
		5	40
		5.5	5
		7	5

Método SFC 10: Aparato: Agilent 1260

25	Columna	Chiralpak AY-3 150 x 4.6 mm de D.I., 3 um	
	Caudal	2.5 mL/min	
30	Tiempo de ejecución	7 min.	
	Longitud de onda	220 nm	
	Temp. de columna	40 °C	
	Disolvente A	EtOH + dietilamina al 0.05%	

5	Gradiente	Tiempo	A%
		0	5
		5.5	40
		5.51	5
		7	5

Método SFC 11: Aparato: Agilent 1260

10	Columna	(R,R)Whelk-01 100 x 4.6 mm de D.I., 3 um	
	Caudal	2.5 mL/min	
15	Tiempo de ejecución	10 min.	
	Longitud de onda	220 nm	
	Temp. de columna	40 °C	
20	Disolvente A	MeOH + dietilamina al 0.05%	
	Gradiente	Tiempo (min)	A%
		0	5
		5.5	40
		8.5	40
		8.51	5
		10	5

Método SFC 12: Aparato: Waters UPC2

30	Columna	(S,S)Whelk-01 100×4.6 mm I.D., 3 um	
	Caudal	2.8 mL/min	
	Tiempo de ejecución	8 min.	
	Longitud de onda	254 nm	
	Temp. de columna	35 °C	
	Disolvente A	iPrOH + dietilamina al 0.05%	

5	Gradiente	Tiempo (min)	A%
		0	5
		4	40
		6.5	40
		8.51	5
		8	5

Método SFC 13: Aparato: Waters UPC2

10	Columna	ChiralPak AS-3 150 x 4.6 mm de D.I., 3 um	
	Caudal	2.5 mL/min	
15	Tiempo de ejecución	7 min.	
	Longitud de onda	220 nm	
	Temp. de columna	35 °C	
20	Disolvente A	iPrOH + dietilamina al 0.05%	
	Gradiente	Tiempo	A%
		0	5
		5	40
		5.5	5
		7	5

Método SFC 14: Aparato: Waters UPC2

25	Columna	ChiralPak IG-3 100 x 4.6 mm de D.I., 3 um	
	Caudal	2.8 mL/min	
	Tiempo de ejecución	8 min.	
	Longitud de onda	220 nm	
	Temp. de columna	35 °C	

5

Disolvente A	EtOH + dietilamina al 0.05%	
Gradiente	Tiempo	A%
	0	5
	4	40
	6.5	40
	6.51	5
	8	5

Método SFC 15: Aparato: Waters UPC2

10

15

Columna	Cellulose-2 150×4.6 mm de D.I., 5 µm	
Caudal	2.5 mL/min	
Tiempo de ejecución	10 min.	
Longitud de onda	254 nm	
Temp. de columna	35 °C	
Disolvente A	iPrOH + dietilamina al 0.05%	
Gradiente	Tiempo	A%
	0	5
	5	40
	7.5	40
	7.51	5
	10	5

20

25

Método SFC 16: Aparato: Waters UPC2

30

Columna	Cellulose-2 150×4.6 mm de D.I., 5 µm	
Caudal	2.5 mL/min	
Tiempo de ejecución	10 min.	
Longitud de onda	220 nm	
Temp. de columna	35 °C	

5

Disolvente A	EtOH + dietilamina al 0.05%	
Gradiente	Tiempo	A%
	0	5
	5	40
	7.5	40
	7.51	5
	10	5

Método SFC 17: Aparato: Waters UPC2

10

15

Columna	Cellulose-2 150×4.6 mm de D.I., 5 µm	
Caudal	2.5 mL/min	
Tiempo de ejecución	10 min.	
Longitud de onda	220 nm	
Temp. de columna	35 °C	
Disolvente A	MeOH + dietilamina al 0.05%	
Gradiente	Tiempo	A%
	0	5
	5	40
	7.5	40
	7.51	5
	10	5

20

25

Método SFC 18: Aparato: Agilent

30

Columna	Lux Cellulose-4 100 x 4.6 mm de D.I., 3 µm	
Caudal	2 mL/min	
Tiempo de ejecución	6.5 min.	
Longitud de onda	220 nm	

5	Temp. de columna	35 °C	
	Disolvente A	EtOH	
	Gradiente	Tiempo	A%
		0	5
		2	20
		5	20
		6.5	5

Método SFC 19: Aparato: Agilent

10

15	Columna	Chiralpak OD-3 150 x 4.6 mm de D.I., 3 µm	
	Caudal	2.5 mL/min	
	Tiempo de ejecución	7 min.	
	Longitud de onda	220 nm	
	Temp. de columna	40 °C	
20	Disolvente A	EtOH + dietilamina al 0.05%	
	Gradiente	Tiempo	A%
		0	5
		5.5	40
		5.51	5
		7	5

25

Método SFC 20: Aparato: Waters UPC2

30	Columna	ChiralPak AD-3 150 x 4.6 mm de D.I., 3 µm	
	Caudal	2.5 mL/min	
	Tiempo de ejecución	10 min.	
	Longitud de onda	220 nm	

5	Temp. de columna	35 °C	
	Disolvente A	EtOH + dietilamina al 0.05%	
	Gradiente	Tiempo	A%
		0	5
		5	5
		5.5	40
		7.5	40
		7.51	5
10		10	5

Método SFC 21: Aparato: Waters UPC2

15	Columna	Cellulose 2 100×4.6 mm I.D., 3 µm	
	Caudal	2.8 mL/min	
	Tiempo de ejecución	8 min.	
	Longitud de onda	220 nm	
20	Temp. de columna	35 °C	
	Disolvente A	MeOH + dietilamina al 0.05%	
	Gradiente	Tiempo	A%
		0	5
		4	40
		6.5	40
		6.51	5
25		8	5

Método SFC 22: Aparato: Agilent 1260

30	Columna	Lux Cellulose-2 150 x 4.6 mm de D.I., 3 µm	
	Caudal	2.5 mL/min	

5	Tiempo de ejecución	7 min.	
	Longitud de onda	220 nm	
	Temp. de columna	40 °C	
	Disolvente A	MeOH + dietilamina al 0.05%	
	Gradiente	Tiempo	A%
10		0	5
		5.5	40
		5.51	5
		7	5

Método HPLC quiral 1: Aparato: SHIMADZU LC-20AB

15	Columna	Chiralpak AS-RH 150*4.6 mm de D.I., 5 um		
	Caudal	0.8 mL/min		
20	Tiempo de ejecución	25 min.		
	Longitud de onda	220 nm		
	Temp. de columna	30 °C		
	Disolvente A	Agua + 0.069% de TFA		
	Disolvente B	MeCN		
25	Gradiente	Tiempo (min)	A%	B%
		0	90	10
		25	20	80

Método HPLC quiral 2: Aparato: SHIMADZU LC-20AB

30	Columna	ChiralCel OD-RH 150×4.6 mm de D.I., 5 um		
	Caudal	0.8 mL/min		

5	Tiempo de ejecución	25 min.		
	Longitud de onda	220 nm		
	Temp. de columna	30 °C		
	Disolvente A	Agua + 0.07% de TFA		
	Disolvente B	MeCN		
10	Gradiente	Tiempo	A%	B%
		0	90	10
		14	20	80
		15	90	10
		25	90	10

Método HPLC quiral 3: Aparato: SHIMADZU LC-20AB

15	Columna	ChiralCel OD-RH 150×4.6 mm de D.I., 5 µm		
	Caudal	0.8 mL/min		
	Tiempo de ejecución	25 min.		
	Longitud de onda	220 nm		
	Temp. de columna	100 °C		
20	Disolvente A	Agua + 0.07% de TFA		
	Disolvente B	MeCN		
	Gradiente	Tiempo	A%	B%
		0	90	10
		14	20	80
25		15	90	10
		25	90	10

Método HPLC quiral 4: Aparato: SHIMADZU LC-20AB

30

Columna	Chiralpak AD-RH 150×4.6 mm de D.I., 5 µm		
Caudal	0.8 mL/min		

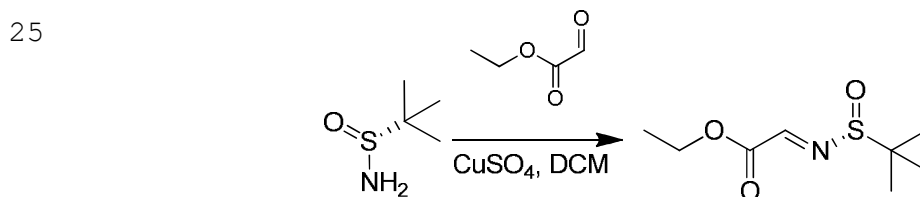
5	Tiempo de ejecución	25 min.		
	Longitud de onda	220 nm		
	Temp. de columna	30 °C		
	Disolvente A	Agua + 0.07% de TFA		
	Disolvente B	MeCN		
10	Gradiente	Tiempo	A%	B%
		0	90	10
		14	20	80
		15	90	10
		25	90	10

Preparación de intermedios:

15 **IIb:** ((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etan-1-amina



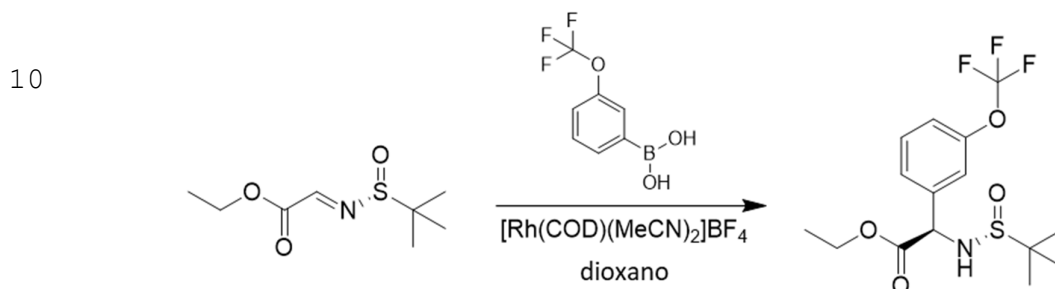
Paso 1: Preparación de 2-[(*R*)-terc-butilsulfinil]iminoacetato de etilo



30 A una solución de 2-oxoacetato de etilo (7.5 g, 36.7 mmol) y (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (4.9 g, 40.4 mmol) en DCM (150 ml) se añadió CuSO₄ (12.9 g, 80.8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24 horas. El sólido se eliminó por filtración, se lavó con acetato de

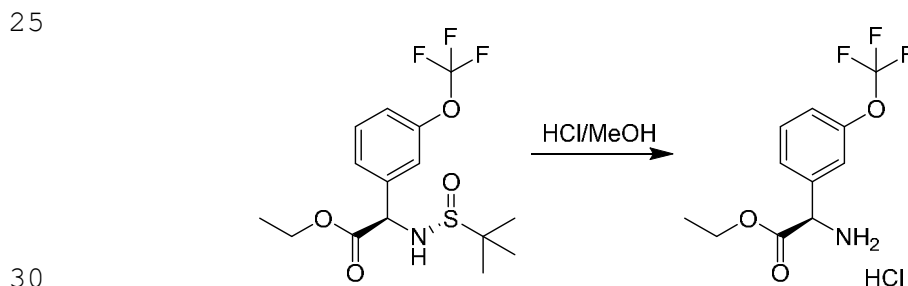
etilo (50 ml) y las fases orgánicas se combinaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo, 5/1) para producir el producto deseado (5.1 g, rendimiento del 67.6%).

Paso 2: Preparación de (2*R*)-2-[[*(R)*-*terc*-butilsulfinil]amino]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetato de etilo



15 A una solución de 2-[[*(R)*-*terc*-butilsulfinil]iminoacetato de etilo (7 g, 34.1 mmol) y ácido [3-(trifluorometoxi)fenil]borónico (8.4 g, 40.9 mmol) en dioxano (100 ml) se añadió [Rh(COD)(MeCN)₂]BF₄ (1.3 g, 3.4 mmol) y esta mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para producir 9.8 g (78%).

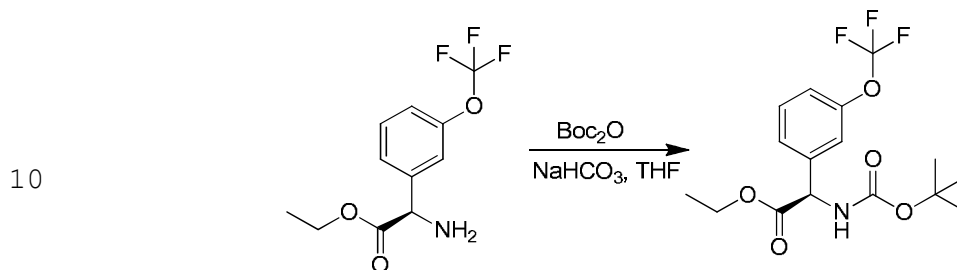
Paso 3: Preparación de clorhidrato de (2*R*)-2-amino-2-[3-(trifluoro-metoxi)fenil]acetato de etilo



30 A una solución de (2*R*)-2-[[*(R)*-*terc*-butilsulfinil]amino]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetato de etilo (9.8 g, 26.7 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió HCl/MeOH

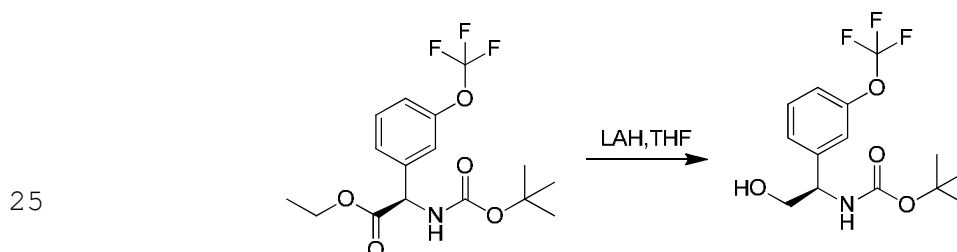
(4 M, 100 ml) y esta mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas, y después se concentró para proporcionar (2R)-2-amino-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetato de etilo (7.8 g, en bruto).

Paso 4: Preparación de (R)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-(difluorometoxi)fenil)acetato de etilo



A una mezcla de clorhidrato de (2R)-2-amino-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetato de etilo (6 g) en THF (150 mL), y Boc₂O (8.7 g), se añadió NaHCO₃ (1.7 g) y se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para proporcionar el producto (7.2 g).

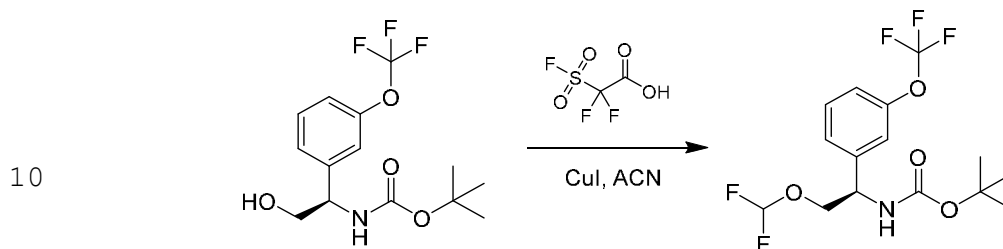
Paso 5: Preparación de (R)-(1-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo



A una suspensión de LiAlH₄ (1.7 g) en THF (200 mL) se añadió (R)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-(difluorometoxi)fenil)acetato de etilo (4 g) en THF (25 mL), con refrigeración con hielo. La reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 2 horas. Se añadió sulfato de magnesio anhidro y después se añadieron sucesivamente una gota de agua y acetato de etilo. Las sustancias insolubles

se eliminaron por filtración a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) (2.1 g).

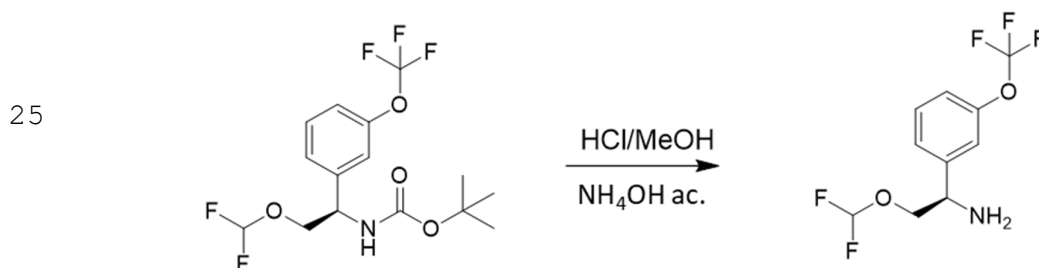
- 5 Paso 6: Preparación de (R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo



A una solución de (R)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-hidroxietil) carbamato de *terc*-butilo (1.5 g) en MeCN (20 mL), se añadió CuI (360 mg) y se agitó a 25°C en una atmósfera de N₂ durante 30 minutos. Se añadió una solución de ácido 2,2-difluoro-2-fluorosulfonil-acético (1.7 g) en MeCN (5 ml) a 45 °C durante 30 minutos, y la reacción se agitó a 45 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y después se diluyó por acetato de etilo (100 ml), se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado (1.5 g, en bruto).

15 20

- Paso 7: Preparación de (R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etan-1-amina

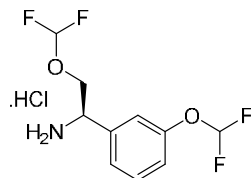


A una solución de (R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (1.5 g) en MeOH (15 mL), se añadió HCl/MeOH (4 M en MeOH, 30 mL) a 25°C, y la reacción se agitó a 25°C durante 30 minutos. Se añadió hidróxido de amonio (30%) hasta pH = 9, la solución

30

se concentró y se purificó por cromatografía sobre sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para dar (*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etan-1-amina (700 mg).

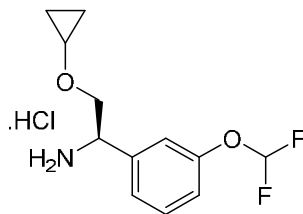
5 **IIa: Clorhidrato de (*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etan-1-amina**



10

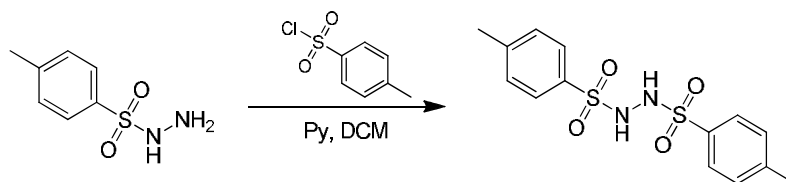
Preparado como se ha descrito para **IIb** usando reactivos apropiados

15 **IIc: Clorhidrato de (*R*)-2-ciclopropoxi-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etan-1-amina**



15

20 Paso 1: Preparación de 4-metil-N'-(p-tolilsulfonil)bencenosulfonohidrazida



25

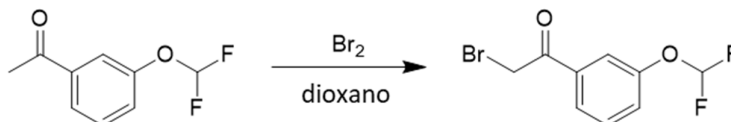
A una mezcla de 4-metilbencenosulfonilhidrazida (70 g) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (93 g) se añadió DCM (400 mL). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió piridina (38.65 g) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a 20°C durante 7 horas. Se añadieron a la mezcla agua (200 mL) y metil-terc-butil éter (METB) (200 mL) y se filtró. La torta del filtro se lavó con METB (200

30

mL) y se secó para dar 4-metil-N'-(p-tolilsulfonyl)bencenosulfonohidrazida (125 g).

¹H RMN (DMSO-d₆ 400MHz): δ 9.55 (s, 2H), 7.61 (d, 4H), 7.35 (d, 4H), 2.36 (s, 6H).

5 Paso 2: Preparación de 2-bromo-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etan-1-ona

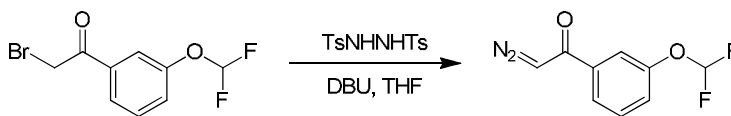


10

A una solución de 1-[3-(difluorometoxi)fenil]etanona (10 g) en dioxano (100 mL) se añadió una solución de Br₂ (8.58 g) en dioxano (100 mL). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) y H₂O (100 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL×2). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar 2-bromo-1-[3-(difluorometoxi)fenil]etanona (17 g).

¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.81 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.56 (t, 1H), 4.41 (s, 2H).

20 Paso 3: Preparación de 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-iminoetan-1-ona



25

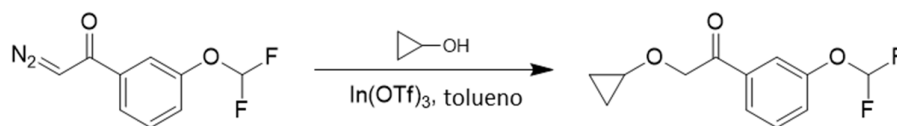
A una solución de 2-bromo-1-[3-(difluorometoxi)fenil]etanona (5.6 g) y 4-metil-N'-(p-tolilsulfonyl)bencenosulfonohidrazida (11.51 g) en THF (100 mL) se añadió DBU (12.87 g) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a 20°C durante 4 horas. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada

30

de NaHCO_3 (200 mL) y se diluyó con agua (200 mL), después se extrajo con EtOAc (200 mL $\times$ 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 20% en éter de petróleo) para obtener 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-iminoetan-1-ona (6.4 g).

^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.57 (dt, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.56 (t, 1H), 5.90 (s, 1H).

10 Paso 4: Preparación de 2-ciclopropoxi-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etan-1-ona



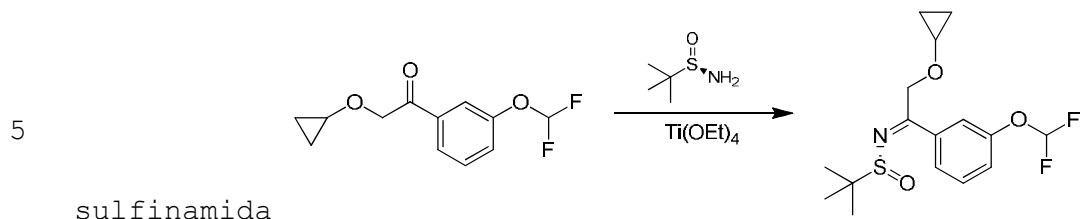
15

A una solución de ciclopropanol (1.75 g) y 2-diazo-1-[3-(difluorometoxi)fenil]etanona (3.2 g) en tolueno (50 mL) se añadió triflato de indio(III) (1.7 g) en atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (100 mL) y se diluyó con H_2O (50 mL), y después se extrajo con EtOAc (100 mL $\times$ 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 mL $\times$ 2), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 5% en éter de petróleo) para obtener 2-ciclopropoxi-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etan-1-ona (6.1 g).

^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.76 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.55 (t, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 0.70-0.66 (m, 2H), 0.53-0.49 (m, 2H).

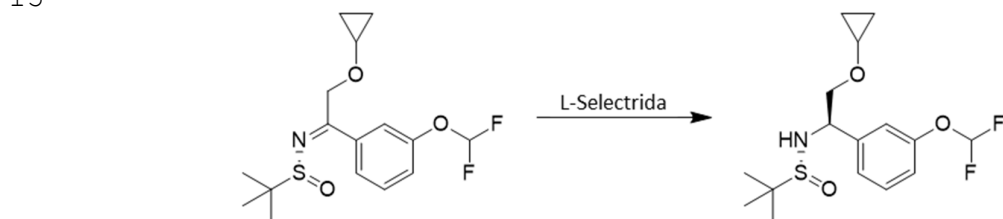
30

Paso 5: Preparación de (R,Z)-N-(2-ciclopropoxi-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etilideno)-2-metilpropano-2-



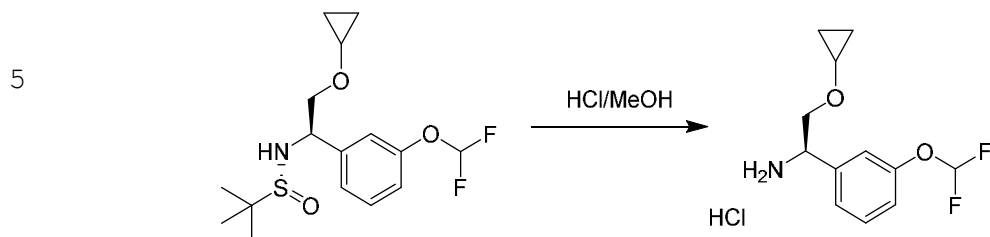
A una solución de 2-(ciclopropoxi)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]etanona (6.1 g) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4.6 g) en THF (100 mL) se añadió Ti(OEt)₄ (11.5 g). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 8 horas, y después se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 6: Preparación de (R)-N-((R)-2-ciclopropoxi-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



A la solución de (R,Z)-N-(2-ciclopropoxi-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida en THF (150 mL) de la etapa anterior, se añadió una solución de L-selectrida (1 M en THF, 50.36 mL) gota a gota a -45°C. La mezcla se agitó a -45°C durante 1 hora, y se inactivó con MeOH (100 mL) y H₂O (100 mL), y se filtró sobre celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (200 mL×2), la capa orgánica se lavó con salmuera (200 mL×2), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc 30~50% en éter de petróleo) para obtener (R)-N-((R)-2-ciclopropoxi-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2.4 g).

Paso 7: Preparación de clorhidrato de (*R*)-2-ciclopropoxi-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etan-1-amina



10 A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-2-ciclopropoxi-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0.46 g) en MeOH (10 mL) se añadió HCl/MeOH (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 1 hora y se concentró para dar clorhidrato de (1*R*)-2-(ciclopropoxi)-1-

15 [3-(difluorometoxi)fenil]etanamina (0.46 g, en bruto)

IIId: Clorhidrato de (*R*)-2-ciclopropoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etan-1-amina

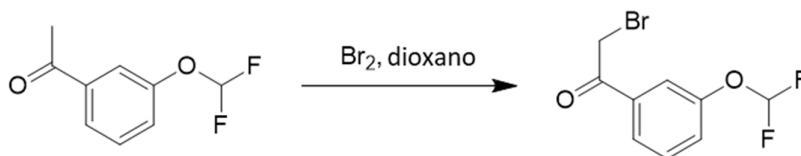


Preparado como se ha descrito para IIc usando 1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etanona como material de partida.

25 **IIe: Clorhidrato de (*R*)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-(trifluorometoxi)etan-1-amina**



Paso 1: Preparación de 2-bromo-1-[3-(difluorometoxi)fenil]etanona

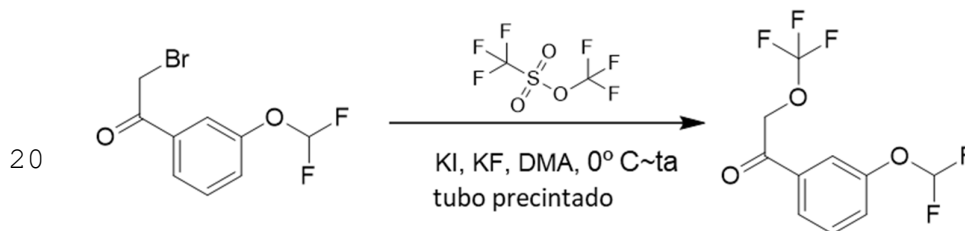


5

A una solución de 1-[3-(difluorometoxi)fenil]etanona (5 g) en dioxano (50 mL) se añadió una solución de Br₂ (4.29 g) en dioxano (50 mL) a 20°C. Esta mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora, después se diluyó por EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (100 mL×3). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 10:1) para dar 2-bromo-1-[3-(difluorometoxi)fenil]etanona (5 g).

10

Paso 2: Preparación de 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-(trifluorometoxi)etan-1-ona



20

A una solución de KF (712 mg) in DMA (20 mL) se añadió trifluorometanosulfonato de trifluorometilo (4.11 g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó en un tubo precintado durante 1 hora, después se añadieron 2-bromo-1-[3-(difluorometoxi)fenil]etanona (2.5 g, 9.43 mmol) y KI (157 mg) a esta solución a 0°C y se llevó hasta 20°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (50 mL×3). La fase orgánica se concentró para dar el producto, que se purificó mediante HPLC

25

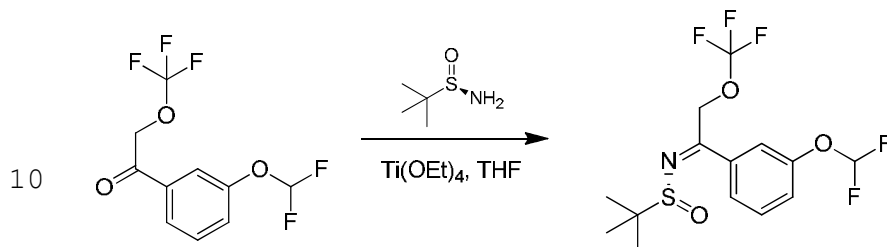
30

preparativa ácida (1.4 g).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7.72 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.56 (t, 1H), 5.13 (s, 2H).

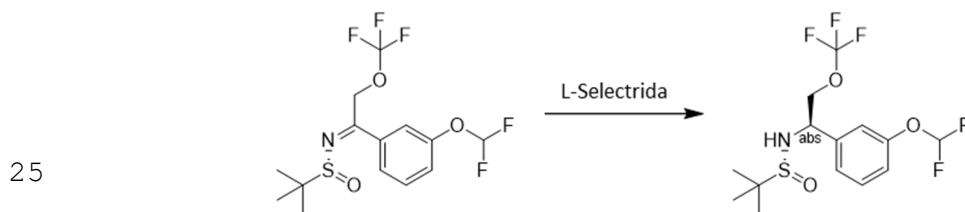
^{19}F RMN (CDCl_3 400 MHz): δ -61.11, -81.52, -81.71.

5 Paso 3: Preparación de (R)-N-(1-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-(trifluorometoxi)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida



Una mezcla de 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-(trifluorometoxi)etan-1-ona (900 mg), (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (606 mg) y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2.28 g) en THF (50 mL) se agitó a 60°C bajo atmósfera de N_2 durante 16 horas. El producto (1.2 g, en bruto) en THF (70 mL) se obtuvo y se utilizó directamente en el siguiente paso.

20 Paso 4: Preparación de (R)-N-((R)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-(trifluorometoxi)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

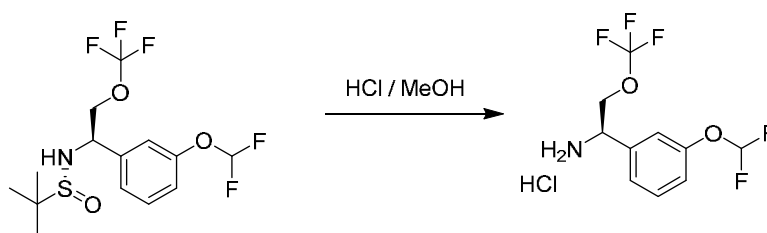


A una solución de (R)-N-(1-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-(trifluorometoxi)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1.2 g) en THF (70 mL) se añadió L-selectrida (1 M en THF, 3.86 mL) a -60°C . La mezcla se agitó a -60°C durante 0.5 horas y después se diluyó por EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (50 mL $\times$ 3). La fase orgánica se secó, se filtró y se

concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1) para dar (R)-N-((R)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-(trifluorometoxi)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (600 mg).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 7.37 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.50 (t, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 1.21 (s, 9H).

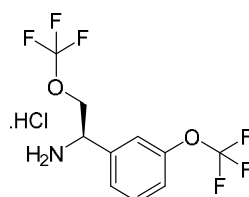
Paso 5: Preparación de clorhidrato de (R)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-(trifluorometoxi)etan-1-amina



A una solución de (R)-N-((R)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-(trifluorometoxi)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (600 mg) en MeOH (10 mL) se añadió HCl/MeOH (4 M en MeOH, 8.0 mL). Esta mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora, y después se concentró para dar clorhidrato de ((R)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-(trifluorometoxi)etan-1-amina (500 mg, en bruto).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 9.17 (s, 3H), 7.40-7.31 (m, 4H), 6.55 (t, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H).

IIIf: Clorhidrato de (R)-2-(trifluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etan-1-amina

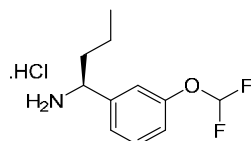


Preparado como se ha descrito para IIe usando 1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etanona como material de partida.

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 9.18 (s, 3H), 7.19-7.47 (m, 1H), 7.19-7.38 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 4.32-4.30 (m, 1H).

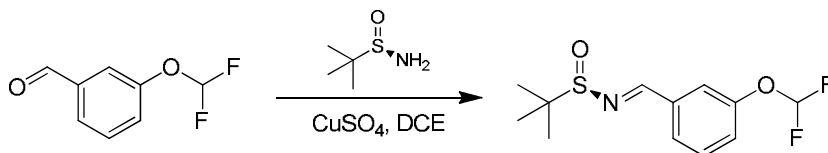
IIg: Clorhidrato de (S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)butan-1-amina

10



Paso 1: Preparación de (R)-N-(3-(difluorometoxi)bencilideno)-2-metilpropan-2-sulfinamida

15



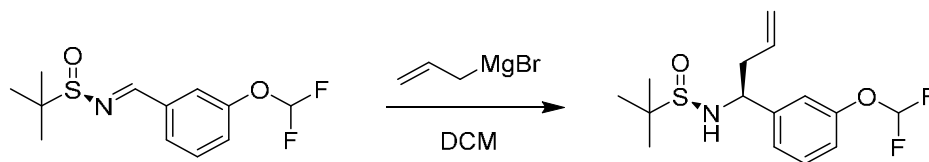
20

A una solución de 3-(difluorometoxi)benzaldehído (3 g) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2.54 g) en DCE (120 mL) se añadió CuSO₄ (13.91 g). La mezcla se agitó a 55 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo:acetato de etilo = 100/1 a 10:1) para dar el producto (3 g).

25

Paso 2: Preparación de (R)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida

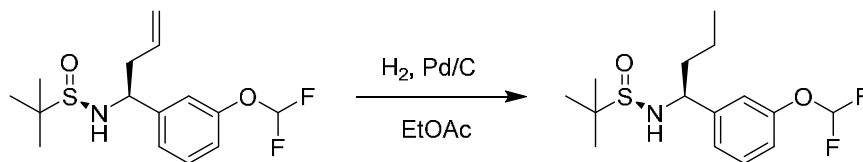
30



A una solución de (R)-N-(3-(difluorometoxi)bencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1 g) en DCM (40 mL) se añadió lentamente alil(bromo)magnesio (solución 1 M en THF, 10.9 mL) en THF a 0°C. La mezcla
 5 resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y a 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó por adición de una solución saturada de NH₄Cl (10 mL) a 0°C, después se diluyó por H₂O (50 mL) y se extrajo con DCM (40 mL×3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (40 mL), se secaron
 10 con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo:acetato de etilo = 100/1 a 1:2) para dar (R)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (580 mg).

15 ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.31 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.48 (t, 1H), 5.73-5.66 (m, 1H), 5.19-5.15 (m, 2H), 4.46 (t, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 1.19 (s, 9H).

Paso 3: Preparación de (R)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)butil)-2-metilpropan-2-sulfinamida
 20

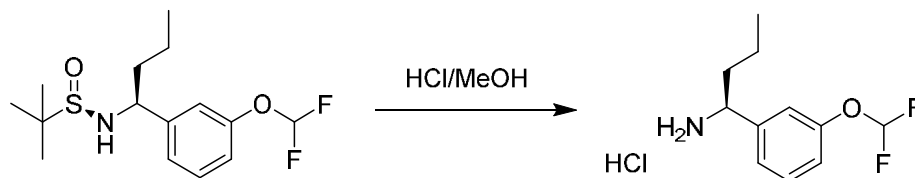


25 A una solución de (R)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (580 mg) en EtOAc (20 mL) se añadió Pd/C (0.4 g, 10% de pureza) en atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La
 30 mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (18 psi) a 25°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró

para dar (R)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)butil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (560 mg).

Paso 4: Preparación de clorhidrato de (S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)butan-1-amina

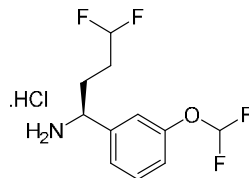
5



A una solución de (R)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)butil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (580 mg) en MeOH (8 mL) se añadió HCl/MeOH (4 M, 3.1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas y después se concentró para dar clorhidrato de (1S)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]butan-1-amina (250 mg).

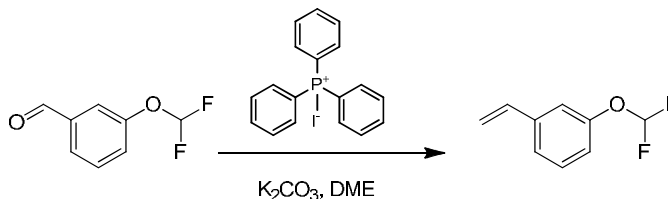
15 **IIh: Clorhidrato de (S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-4,4-difluorobutan-1-amina**

20



Paso 1: Preparación de 1-(difluorometoxi)-3-vinilbenceno

25

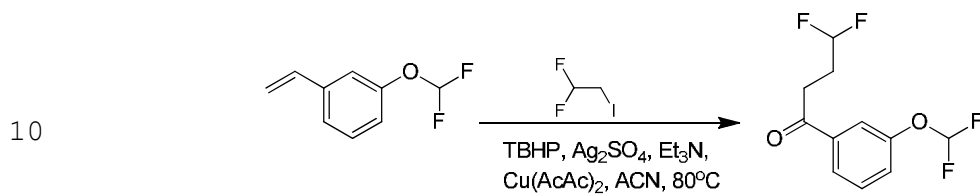


A una solución de yoduro de metiltrifenilfosfonio (7.05 g) en DME (50 mL) se añadió K₂CO₃ (2.41 g). La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 1 hora, después se añadió 3-(difluorometoxi)benzaldehído (1.5 g) y se agitó continuamente a 80°C durante 15 horas. La mezcla se filtró, y la torta de filtro se lavó con éter de petróleo (100 mL). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en

columna (SiO_2 , éter de petróleo:acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar 1-(difluorometoxi)-3-vinilbenceno (1.4 g)

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 400MHz): δ 7.32 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.70 (t, 1H), 6.52 (t, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.32 (d, 1H).

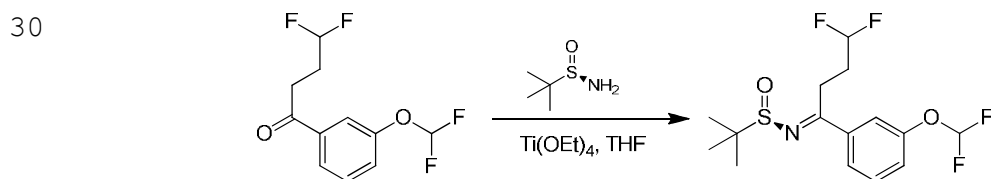
Paso 2: Preparación de 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-4,4-difluorobutan-1-ona



A una solución de 1,1-difluoro-2-yodoetano (1 g), 1-(difluorometoxi)-3-vinilbenceno (1.33 g), bis[(Z)-1-metil-3-oxo-but-1-enoxi]cobre (273 mg) y Ag_2SO_4 (325 mg) en ACN (20 mL) se añadió Et_3N (527 mg) e hidróperóxido de *terc*-butilo (TBHP) (2.01 g, 70% en agua). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 24 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con DCM (10 mL×3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 mL×2), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 5:1) para dar 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-4,4-difluorobutan-1-ona (300 mg).

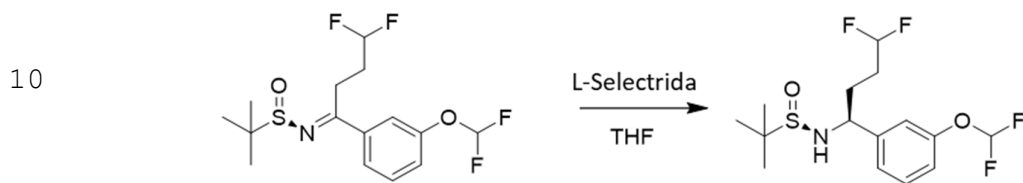
25 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 400MHz): δ 7.82 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.57 (t, 1H), 6.02 (tt, 1H), 3.18 (t, 2H), 2.35-2.27 (m, 2H).

Paso 3: Preparación de (*S,E*)-*N*-(1-(3-(difluorometoxi)fenil)-4,4-difluorobutilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida



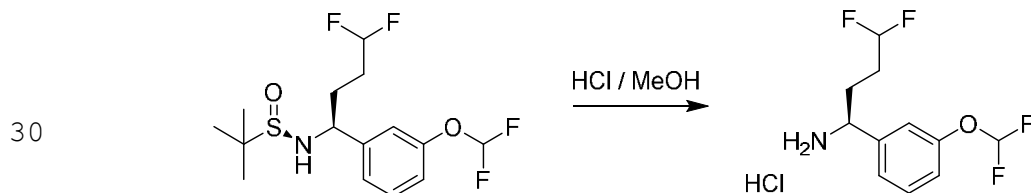
A una solución de 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-4,4-difluorobutan-1-ona (300 mg) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (218 mg) en THF (10 mL) se añadió $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (547 mg). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se usó directamente en el paso siguiente.

Paso 4: Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-4,4-difluoro-butyl]-2-metil- propano-2-sulfinamida



Se añadió L-selectrida (1 M en THF, 3.59 mL) a una solución de (*S*)-*N*-(1-(3-(difluorometoxi)fenil)-4,4-difluorobutilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (423 mg) en THF a -48°C. La mezcla de reacción se agitó durante 0.5 horas, después se llevó hasta 0°C y se añadió H_2O (~10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (35 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1/1) para dar *N*-[(1*S*)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-4,4-difluoro-butyl]-2-metil- propano-2-sulfinamida (140 mg)

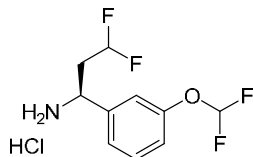
Paso 5: Clorhidrato de (*S*)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-4,4-difluorobutan-1-amina



N-[(1*S*)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-4,4-difluoro-

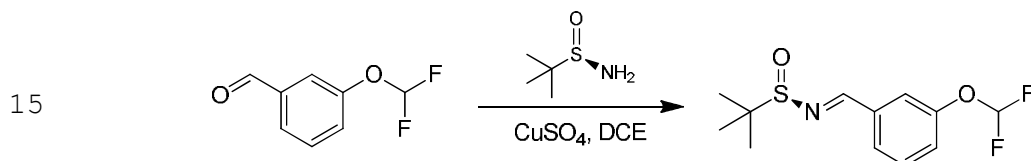
butil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (140 mg) se MeOH (10 mL) y HCl/MeOH (5 mL, 4 M) se agitó a 20°C durante 1 hora. La mezcla se concentró para dar clorhidrato de (S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-4,4-difluorobutan-1-amina (110 mg)

5 **IIi: Clorhidrato de (S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-3,3-difluoropropan-1-amina**



10

Paso 1: Preparación de (S,E)-N-(3-(difluorometoxi)bencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida



15

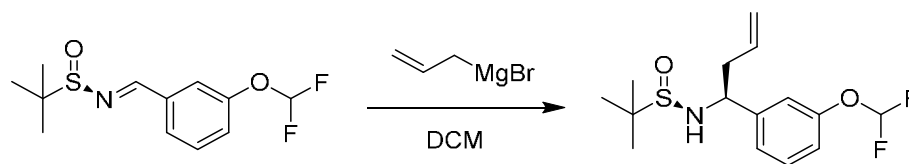
A una solución de 3-(difluorometoxi)benzaldehído (5 g) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4.22 g) en DCE (150 mL) se añadió CuSO₄ (23 g). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 20 horas, y después se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 5/1) para dar (S,E)-N-(3-(difluorometoxi)bencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (6.9 g).

25

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.55 (t, 1H), 1.25 (s, 9H).

Paso 2: Preparación de (S)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida

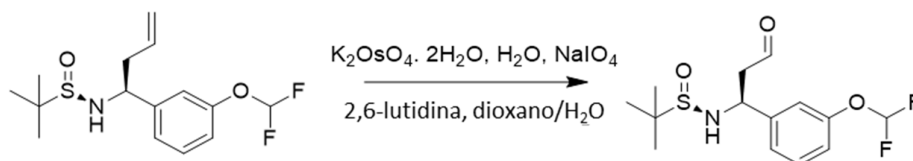
30



5 A una solución de (*S,E*)-*N*-(3-(difluorometoxi)bencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2 g) en DCM (60 mL) se añadió lentamente alil(bromo)magnesio (solución 1 M en THF, 21.79 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a 25°C durante 2 horas. La
10 reacción se inactivó por adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL) a 0°C, y después se diluyó por H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (40 mL×3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (40 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por
15 cromatografía (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 1/2) para dar (*S*)-*N*-((*S*)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2.3 g).

20 ¹**H RMN** (CDCl_3 400 MHz): δ 7.31 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.49 (t, 1H), 5.71-5.65 (m, 1H), 5.19-5.15 (m, 2H), 4.48-4.44 (m, 1H), 3.66 (s, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 1.18 (s, 9H).

25 Paso 3: Preparación de (*S*)-*N*-((*S*)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-3-oxopropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

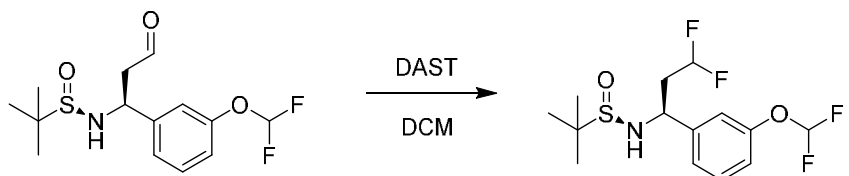


30

Se añadió dióxido(dioxo)osmio de potasio hidrato (276 mg) en una porción a una solución agitada de (*S*)-*N*-((*S*)-1-(3-

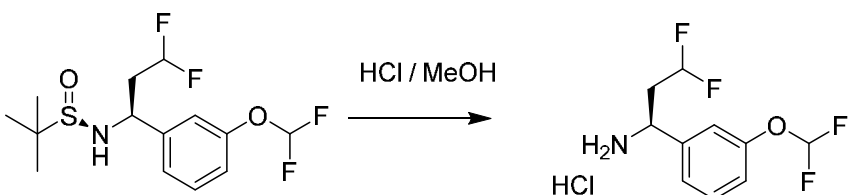
(difluorometoxi)fenil)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2.5 g), 2,6-lutidina (1.69 g) y peryodato sódico (5.05 g) en una mezcla de dioxano (10 mL) y H₂O (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 1 hora y después se diluyó por DCM (100 mL) y agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (25 mL×2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄. La mezcla de reacción en bruto se usó directamente en el paso siguiente.

Paso 4: Preparación de (S)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-3,3-difluoropropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



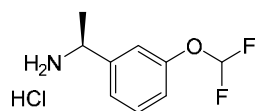
A una solución de (S)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-3-oxopropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2 g) en DCM (200 mL) se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST) (3.03 g) a -78°C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a 20°C y se agitó durante 2 horas. La solución se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) y la fase orgánica se separó. Esta solución se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 1/1) para dar (S)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-3,3-difluoropropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (500 mg).

Paso 5: Preparación de clorhidrato de (1S)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-3,3-difluoro-propan-1-amina

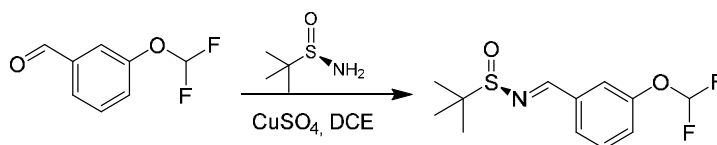


A una solución de (*S*)-*N*-((*S*)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-3,3-difluoropropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (380 mg) en MeOH (15 mL) se añadió HCl/MeOH (25 mL, 4 M) a 0°C y la reacción se agitó durante 0.5 horas, y se dejó que se calentara hasta 25°C. La mezcla de reacción se concentró para dar clorhidrato de (1*S*)-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-3,3-difluoro-propan-1-amina (300 mg, en bruto, sal de HCl). Usado directamente sin purificación adicional.

IIj: Clorhidrato de (*S*)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etan-1-amina

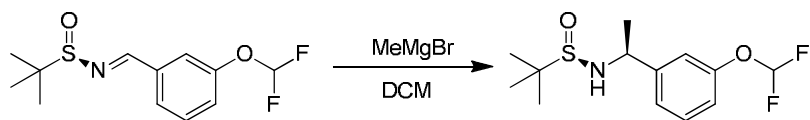


Paso 1: Preparación de (*S,E*)-*N*-(3-(difluorometoxi)bencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida



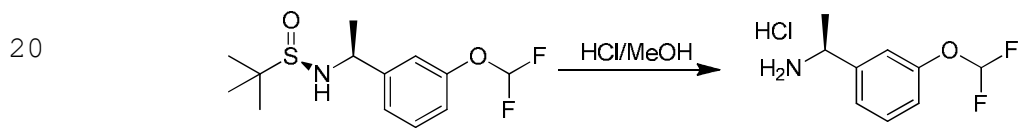
A una mezcla de 3-(difluorometoxi)benzaldehído (2 g) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1.7 g) en DCE (60 mL) se añadió CuSO₄ (9.3 g) a 55°C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 12 horas, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20:1-10:1) para dar (*S,E*)-*N*-(3-(difluoro-metoxi)bencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4.5 g).

Paso 2: Preparación de (*S*)-*N*-((*S*)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida



5 A una solución de (*S,E*)-*N*-(3-(difluoro-
metoxi)bencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2 g) en
DCM (30 mL) se añadió bromo(metil)magnesio (3 M en Et₂O, 4.8
mL) gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C
durante 1 hora y a 20°C durante 16 horas. La reacción se
10 inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL),
y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL×3).
Los extractos combinados se lavaron con salmuera (40 mL×2),
se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron
y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice
15 (éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1-1:1) para dar (*S*)-
N-((*S*)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-metilpropano-2-
sulfinamida (960 mg).

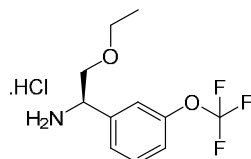
Paso 3: Preparación de clorhidrato de (*S*)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etan-1-amina



20 A una solución de (*S*)-*N*-((*S*)-1-(3-
(difluorometoxi)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida
25 (0.8 g) en MeOH (4 mL) se añadió HCl/MeOH (4 M, 2 mL). La
mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas, y se
concentró para dar clorhidrato de (*S*)-1-(3-(difluorometoxi)
fenil)etan-1-amina
30 (1.6 g, en bruto).

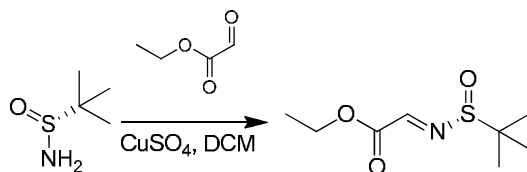
IIk: Clorhidrato de (R)-2-etoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etan-1-amina

5



Paso 1: Preparación de (R,E)-2-((*tert*-butilsulfinil)imino)acetato de etilo

10



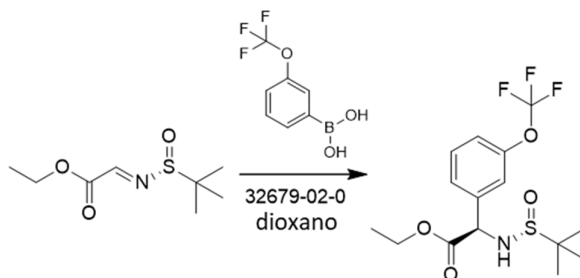
15 A una solución de 2-oxoacetato de etilo (7.5 g) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4.90 g) en DCM (150 mL) en atmósfera de N₂ se añadió CuSO₄ (12.9 g) y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 24 horas. El sólido se eliminó por filtración, se lavó con acetato de etilo (50 ml)

20 y la capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, hexano/acetato de etilo, 5/1) para dar (R,E)-2-((*tert*-butilsulfinil)imino)acetato de etilo (5g).

Paso 2: Preparación de (R)-2-(((*S*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo

25 etilo

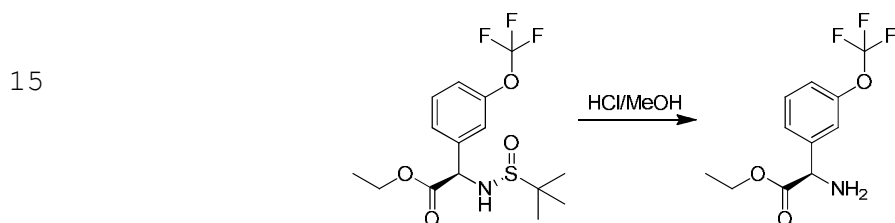
30



A una solución de (R,E)-2-((*tert*-

butilsulfinil)imino)acetato de etilo (5 g) y ácido [3-(trifluorometoxi)fenil]borónico (6.02 g) en dioxano (80 mL) se añadió tetrafluoroborato de bis(acetonitrilo)(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (CAS:32679-02-0) (1.85 g) y esta
 5 mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. La solución se filtró y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, éter de petróleo:EtOAc=6:1) para dar (R)-2-(((S)-terc-butilsulfinil)amino)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetato de
 10 etilo (5.1 g).

Paso 3: Preparación de (R)-2-amino-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo

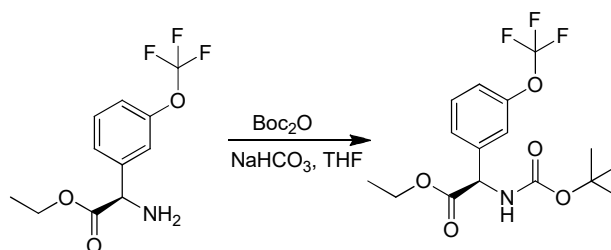


20 A una solución de (R)-2-(((S)-terc-butilsulfinil)amino)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (4.6 g) en MeOH (30 mL) se añadió HCl/MeOH (4 M, 25.04 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora y se concentró para dar (R)-2-amino-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo en forma de una sal
 25 de clorhidrato (3.3 g).

Paso 4: Preparación de (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo

30

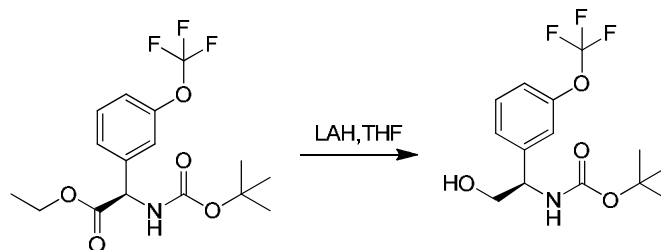
5



A una mezcla de clorhidrato de (R)-2-amino-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (3.3 g) en THF (80 mL) se añadieron Boc_2O (4.81 g) y NaHCO_3 (925 mg) y la
 10 reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó por EtOAc (20 mL), se lavó con agua (20 mL) y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 ; éter de petróleo:EtOAc=10:1) para dar (R)-2-((*tert*-
 15 butoxicarbonil)amino)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (3.8 g).

Paso 5: Preparación de (R)-(2-hidroxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *tert*-butilo

20

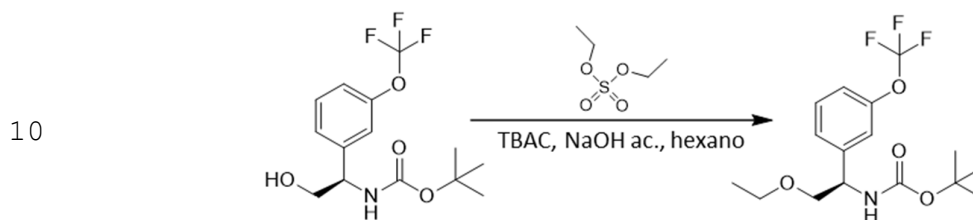


25

A una suspensión de LiAlH_4 (2.1 g) en THF (200 mL) se añadió (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (5 g) en THF (20 mL) con refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó de 0°C a
 30 25°C durante 2 horas. Se añadió sulfato de magnesio anhidro y después se añadieron sucesivamente agua (5 mL) y acetato de etilo (100 mL), y las sustancias insolubles se separaron

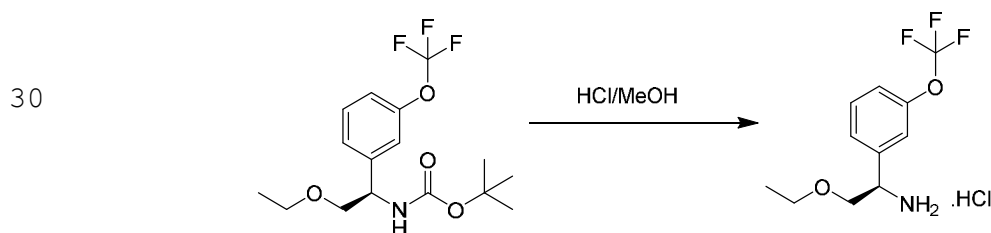
por filtración usando celite. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía (SiO_2 , éter de petróleo:EtOAc =5:1) para dar (*R*)-(2-hidroxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (3.37 g).

Paso 6: Preparación de (*R*)-(2-etoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo



A una solución de (*R*)-(2-hidroxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (1 g) en hexano (15 mL) se añadió sulfato de dietilo (960 mg), cloruro de tetrabutil amonio (TBAC) (87 mg) y una solución de NaOH (324 mg) en H_2O (1.5 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (SiO_2 , acetato de etilo al 10% en éter de petróleo) para dar (*R*)-(2-etoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (5.9 g).

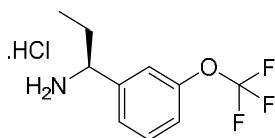
Paso 7: Preparación de clorhidrato de (*R*)-2-etoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etan-1-amina



A una solución de (*R*)-(2-etoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (5.9 g) en MeOH (100 mL) se añadió HCl/MeOH (4 M, 63.33 mL) a 25°C y esta mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La disolución se concentró para dar clorhidrato de (*R*)-2-etoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etan-1-amina (4.5 g).

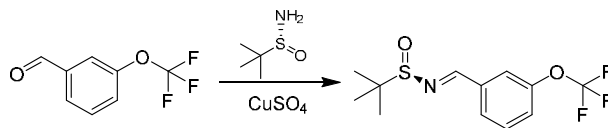
III: Clorhidrato de (*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina

10



Paso 1: Preparación de (*S,E*)-2-metil-*N*-(3-(trifluorometoxi)bencilideno)propano-2-sulfinamida:

15

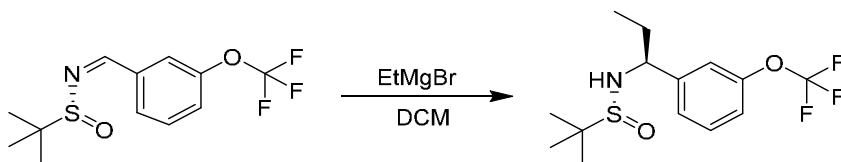


Una mezcla de 3-(trifluorometoxi)benzaldehído (10.0 g), (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (7.7 g) y CuSO₄ (12.6 g) en DCE (200 mL) se agitó a 55 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con DCM (200 ml). El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, gradiente de acetato de etilo 0-10% en éter de petróleo) para dar (*S,E*)-2-metil-*N*-(3-(trifluorometoxi)bencilideno)propano-2-sulfinamida (12.6 g).

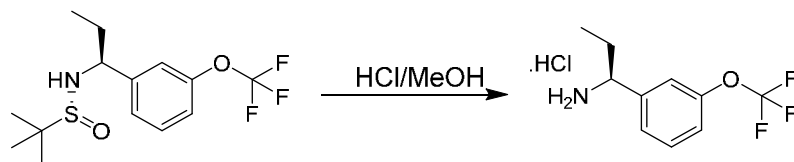
25

Paso 2: Preparación de (*S*)-2-metil-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)propano-2-sulfinamida

30

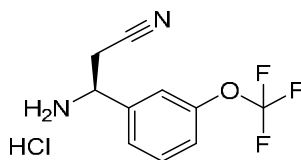


5 A una solución de (*S,E*)-2-metil-*N*-(3-(trifluorometoxi)bencilideno)propano-2-sulfinamida (2.0 g) en DCM (40 mL) a 0°C, se añadió EtMgBr (3 M en Et₂O, 9.1 mL) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y a 20 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml). La
10 mezcla se extrajo con DCM (100 ml x 2), las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, gradiente de acetato de etilo 0-50% en éter de petróleo) para obtener el producto (1.4 g).
15 Paso 3: Preparación de clorhidrato de (*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina



20 A una solución de (*S*)-2-metil-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)propano-2-sulfinamida (1.4 g) en MeOH (40 mL) se añadió HCl/MeOH (4 M, 20 mL). La mezcla resultante se agitó a 30°C durante 12 horas y después se concentró para producir el clorhidrato de (*S*)-
25 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina en bruto, que se usó sin purificación adicional (1 g)

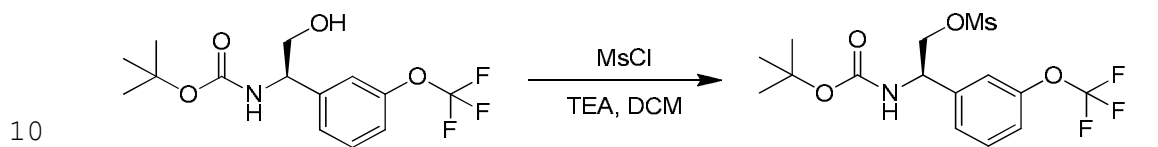
IIIm: Clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)propanonitrilo



Paso 1: Preparación de (*R*)-(2-hidroxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *tert*-butilo

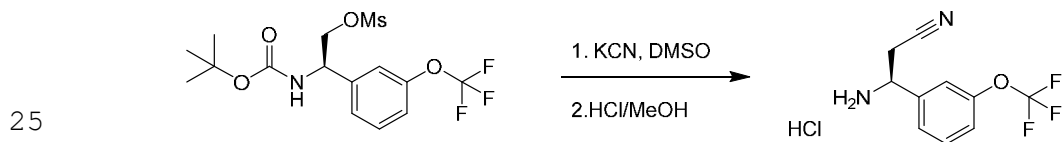
Este intermedio se preparó como se ha descrito para el
5 intermedio **IIk**, Paso 1-5

Paso 2: Preparación de metanosulfonato de (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)etilo



A una solución de (*R*)-(2-hidroxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (2 g) en DCM (20 mL) se añadió Et₃N (756 mg), después se añadió cloruro de metanosulfonilo (1.75 g) a 0 °C. La mezcla se
15 agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (15 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar metanosulfonato de (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)etilo (2.50 g, en bruto) que se usó
20 en el siguiente paso sin purificación.

Paso 3: Preparación de clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)propanonitrilo



A una solución de metanosulfonato de (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)etilo (420 mg) en DMSO (5 mL) se añadió KCN (225 mg) a 20 °C. La
30 mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó por una solución de Na₂CO₃ al 10% (40 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL×3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL),

después se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 4/1) para dar (S)-(2-ciano-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (665 mg).

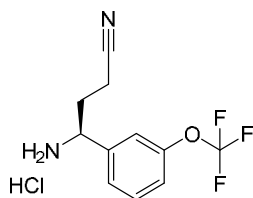
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 5.31-5.38 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 1H), 0.93 (s, 9H).

10

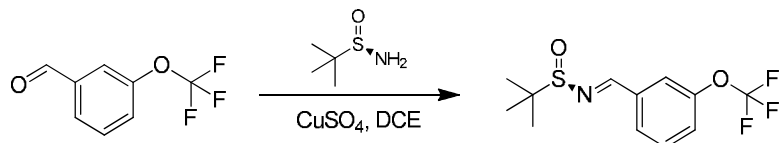
A una solución de (S)-(2-ciano-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (400 mg) en MeOH (8 mL) se añadió HCl/MeOH (4 M, 4.00 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró para dar clorhidrato de (S)-3-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)propanonitrilo (280 mg, en bruto).

IIIn: Clorhidrato de (S)-4-amino-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)butanonitrilo

20



25 Paso 1: Preparación de (R,E)-2-metil-N-(3-(trifluorometoxi)bencilideno)propano-2-sulfinamida



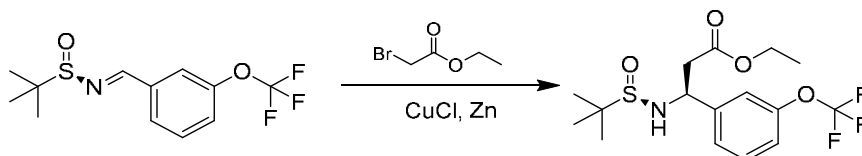
30

A una solución de 3-(trifluorometoxi)benzaldehído (30 g) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (23.0 g) en DCE (600 mL) se añadió CuSO_4 (37.8 g). La mezcla se agitó a 55 °C

durante 24 hora y se filtró. La torta del filtro se lavó con DCM (300 mL). Los filtrados se combinaron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1 a 5:1) para dar (*R,E*)-2-metil-*N*-(3-(trifluoro-metoxi)bencilideno)propano-2-sulfinamida (41.8 g).

Paso 2: Preparación de (*S*)-3-(((*R*)-*terc*-butilsulfinil)amino)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de etilo

10



15

Una solución de (*R,E*)-2-metil-*N*-(3-(trifluoro-metoxi)bencilideno)propano-2-sulfinamida (5 g) en THF (60 mL) se añadió a una suspensión de Zn activado (11.15 g), CuCl (2.5 g) y 2-bromoacetato de etilo (7.1 g) en THF (60 mL) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas y se filtró. La torta del filtro se lavó con DCM (400 mL), los filtrados orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 5/1) para dar (*S*)-3-(((*R*)-*terc*-butilsulfinil)amino)-3-(3-

20

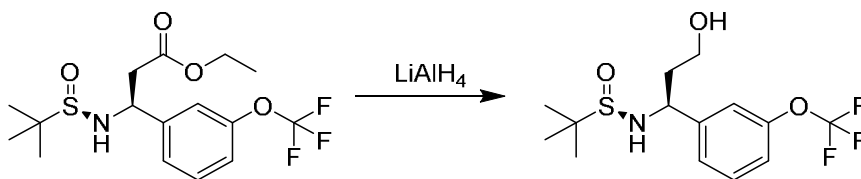
(trifluorometoxi)fenil)propanoato de etilo (7 g, en bruto).

25

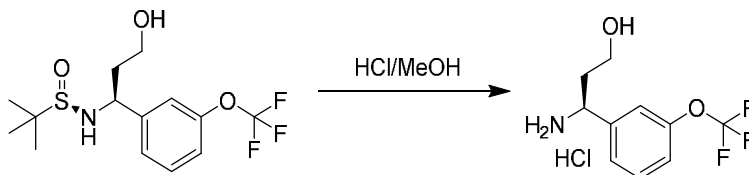
$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 400MHz): δ 7.36 (t, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.05-2.89 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.18 (t, 3H).

Paso 3: Preparación de (*R*)-*N*-((*S*)-3-hidroxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

30

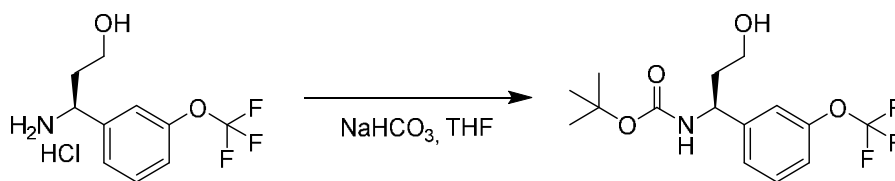


- 5 A una solución de (S)-3-(((R)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de etilo (7 g) en THF (70 mL) se añadió LiAlH₄ (696 mg) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, y después se inactivó mediante la adición
- 10 sucesiva de H₂O (0.7 mL), solución de NaOH al 10% (0.7 mL) y H₂O (2.1 mL) a 0°C. La mezcla se filtró. El residuo se concentró para dar la (R)-N-((S)-3-hidroxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4.2 g) en bruto.
- 15 Paso 4: Preparación de clorhidrato de (S)-3-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ol



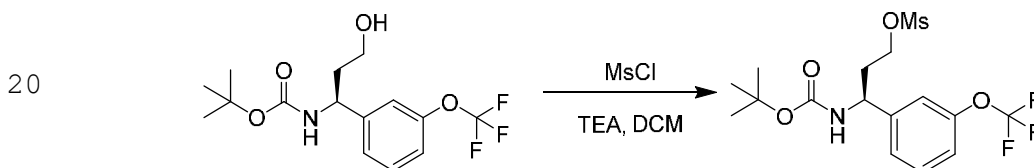
20

- La (R)-N-((S)-3-hidroxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida en bruto (4 g) del paso de reacción anterior se disolvió en
- 25 MeOH (40 mL) y se añadió HCl/MeOH (4 M, 23.6 mL). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 16 horas, y se concentró para dar clorhidrato de (S)-3-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ol (3.2 g, en bruto)
- Paso 5: Preparación de (R)-(3-hidroxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)carbamato de *tert*-butilo
- 30



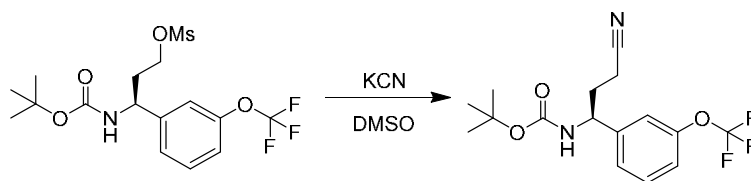
5 El (S)-3-((R)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de etilo del paso de reacción anterior (3.2 g) se disolvió en THF (35 mL) y se añadieron Boc₂O (10.28 g) y NaHCO₃ (2g). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 16 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se diluyó con agua (70 mL), se extrajo con DCM (100 mL×3), y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 2/1) para dar (S)-
10 (3-hidroxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)carbamato de *tert*-butilo (3.2 g)

Paso 6: Preparación de metanosulfonato de (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)propilo



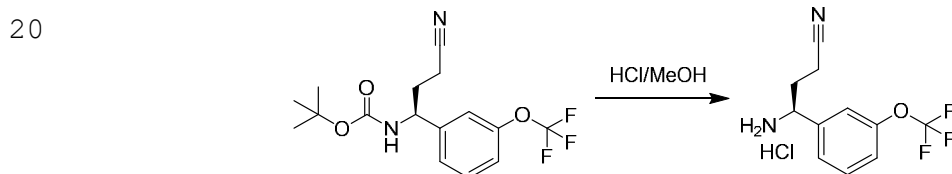
20 A una solución de (S)-3-(3-hidroxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)carbamato de *tert*-butilo (1 g) en DCM (30 mL) se añadió Et₃N (905 mg) y cloruro de metanosulfonylo (683 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 16 horas, y después se lava con agua fría (15 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar metanosulfonato de ((S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(trifluorometoxi) fenil)propilo
25 (1.2 g)

Paso 7: Preparación de (S)-3-(3-ciano-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)carbamato de *tert*-butilo



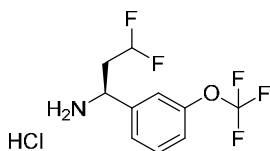
5 Metanosulfonato de ((S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)propilo
obtenido en el paso anterior se disolvió en DMSO (35 mL) y
se añadió KCN (661 mg) a 20°C. La mezcla de reacción se agitó
a 50°C durante 16 horas, y después se diluyó con una solución
10 de Na₂CO₃ al 10% (40 mL) y se extrajo con EtOAc (70 mL×3).
Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50
mL) y salmuera (50 mL), después se secaron con Na₂SO₄, se
filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por
cromatografía (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0
15 a 3/1) para dar (S)-3-ciano-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)carbamato de *tert*-butilo (990
mg).

Paso 8: Preparación de clorhidrato de (S)-4-amino-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)butanonitrilo



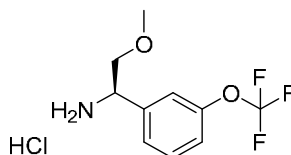
20 A una solución de (S)-3-ciano-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)carbamato de *tert*-butilo (900
25 mg,) en MeOH (14 mL) se añadió HCl/MeOH (4 M, 6.53 mL). La
mezcla se agitó a 20°C durante 16 horas y se concentró para
dar clorhidrato de (S)-4-amino-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)butanonitrilo (850 mg).

30 **IIo: Clorhidrato de (S)-3,3-difluoro-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina**

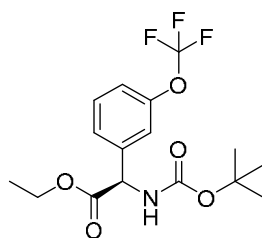


Preparado como se ha descrito para **IIi** usando 3-(trifluorometoxi)benzaldehído como material de partida.

IIp: Clorhidrato de (R)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etan-1-amina

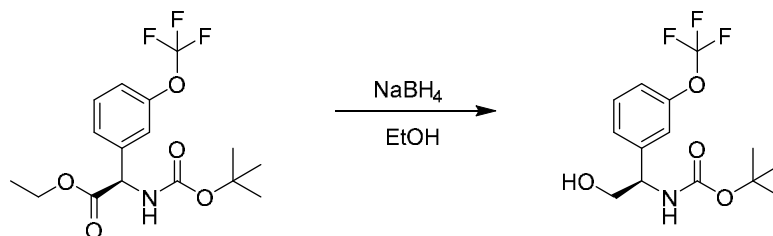


Paso 1: Preparación de (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo



Este intermedio se preparó como se ha descrito para **IIk**, Paso 1-4.

Paso 2: Preparación de (R)-(2-hidroxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *tert*-butilo



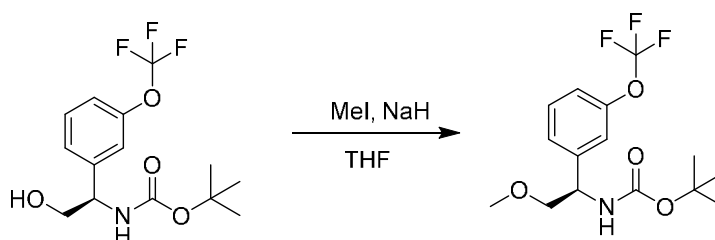
A una solución de (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (10 g) en EtOH (90 mL) se añadió NaBH₄ (4.17 g) a 0 °C. La mezcla se retiró del baño frío y se agitó durante 2 horas. La reacción se

interrumpió con agua (20 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 3/1) para dar el producto (13.6 g).

5 **^1H RMN** (CDCl_3 400MHz): δ 7.39 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.93-3.84 (m, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

Paso 3: Preparación de (R)-(2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo

10



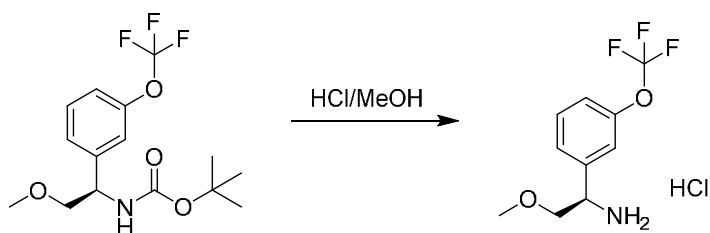
15

A una solución de (R)-(2-hidroxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (1 g) y MeI (4 g) en THF (70 mL) se añadió NaH (149 mg, 60% en aceite mineral) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y se agitó a 25 °C durante 16 horas. Se añadió agua (1 mL) para inactivar la reacción. El THF se eliminó y se añadió EtOAc (200 mL) al residuo. La solución se lavó con agua (50 mL×3) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1 a 5/1) para dar (R)-(2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (3.2 g).

25 **^1H RMN** (CDCl_3 400MHz): δ 7.36 (t, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

30 Paso 4: Preparación de clorhidrato de (R)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etan-1-amina

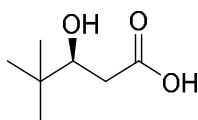
5



A una solución de (R)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (2.7 g) en MeOH (40 mL) se añadió HCl/MeOH (4 M, 40 mL) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar el producto deseado (1.9 g, en bruto).

IIIa: Ácido (S)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanoico

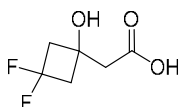
15



Preparado de acuerdo con la bibliografía como se describe en Wang Z. et al: Tetrahedron: Asymmetry 10 (1999) 225-228.

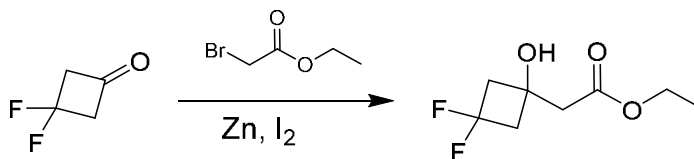
IIIb: Ácido 2-(3,3-difluoro-1-hidroxibutiril)acético

20



Paso 1: Preparación de 2-(3,3-difluoro-1-hidroxibutiril)acetato de etilo

25

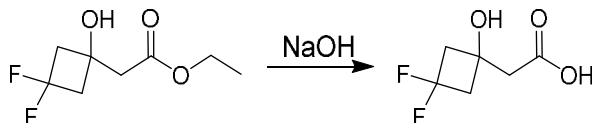


30

A una solución de 3,3-difluorociclobutanona (0.2 g), Zn (198 mg) y I₂ (10 mg) en THF (13 mL) en atmósfera de N₂, se añadió 2-bromoacetato de etilo (378 mg) gota a gota. La mezcla se agitó a 55 °C durante 6 horas. Se añadió cuidadosamente H₂SO₄ (10%, 10 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x

3). El extracto orgánico se lavó con NaHCO_3 (solución acuosa saturada, 10 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto (0.26 g) se usó directamente sin purificación adicional.

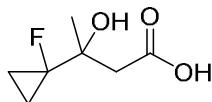
5 Paso 2: Preparación de ácido 2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)acético



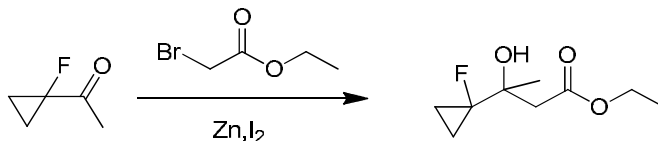
10 A una solución de 2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)acetato de etilo (0.26 g) en MeOH (10 ml) y H_2O (2 ml), se le añadió NaOH (107 mg) a 0°C . La mezcla se agitó a 20°C durante 8 horas. La solución de reacción se enfrió a 0°C y se añadió HCl 1 N a la solución hasta que el pH

15 alcanzó 1-2. El residuo se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con metil-*terc*-butil éter (30 ml x 5). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto (0.24 g) se usó sin purificación adicional.

20 **IIIc: Ácido 3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanoico**



25 Paso 1: Preparación de 3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanoato de etilo

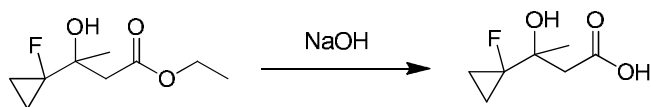


30

Una solución de 1-(1-fluorociclopropil)etanona (0.5 g), Zn (512 mg) y I_2 (62 mg) en THF (30 mL) se agitó a 20°C hasta

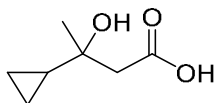
que la solución cambió a incolora y se añadió 2-bromoacetato de etilo (981 mg) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 0.5 hora y a 65 °C durante 4.5 horas. La reacción se lavó con una solución acuosa de H₂SO₄ al 10% (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL×2). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se concentró para dar 3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi-butanoato de etilo (0.83 g, en bruto).

Paso 2: Preparación de ácido 3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanoico

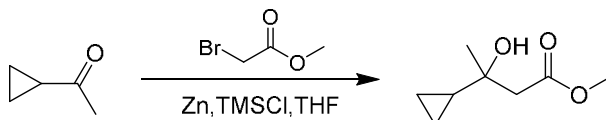


A una solución de 3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi-butanoato de etilo (0.83 g) en EtOH (10 mL) se añadió una solución de NaOH (350 mg) en H₂O (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas y después se extrajo con EtOAc (50 mL×2). La capa acuosa se acidificó mediante HCl al 10% hasta pH=3 y se extrajo con EtOAc (50 mL×2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para dar ácido 3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi-butanoico (0.57 g, en bruto).

IIId: Ácido 3-ciclopropil-3-hidroxibutanoico

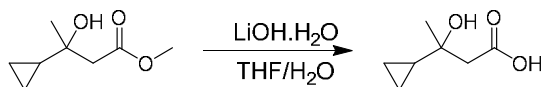


Paso 1: Preparación de 3-ciclopropil-3-hidroxibutanoato de metilo



A Zn (12.4 g) en THF (150 mL) se añadió TMSCl (1.3 g), y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 15 minutos y después se calentó a 70°C. El calentamiento se detuvo, y se añadió 2-bromoacetato de metilo (21.8 g) gota a gota a una velocidad tal que el disolvente hirvió suavemente. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 1 hora y a 20 °C durante 1 hora, después se añadió una solución de 1-ciclopropiletanona (10 g) en THF (50 ml). La reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió sobre NH₃·H₂O en hielo (100 ml, 28%), y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2). El extracto orgánico se lavó con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto deseado (8.9 g, en bruto).

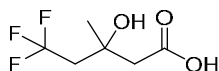
Paso 2: Preparación de ácido 3-ciclopropil-3-hidroxibutanoico



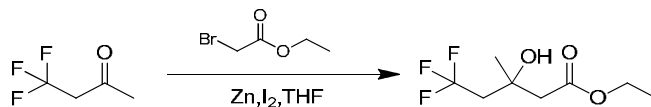
Una mezcla de 3-ciclopropil-3-hidroxibutanoato de metilo en bruto (8.9 g) y LiOH·H₂O (11.8 g) en THF (100 ml) y H₂O (50 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas. Se añadió H₂O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Los extractos orgánicos se descartaron. El pH de la capa acuosa se ajustó a ~5 con HCl 2 N, se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 10), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado con un rendimiento total del 30% (5.1 g)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2.67-2.51 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 0.90-1.00 (m, 1H), 0.33-0.50 (m, 4H).

IIIe: Ácido 5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metilpentanoico



Paso 1: Preparación de 5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo

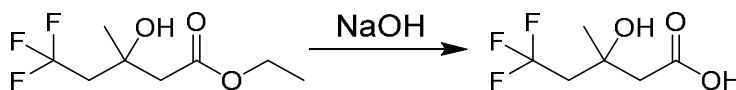


5

A una mezcla de Zn (6.9 g) y I₂ (89 mg) en THF (80 mL) se añadió 4,4,4-trifluorobutan-2-ona (4.4 g) y 2-bromoacetato de etilo (6.4 g) a 15°C. La mezcla se agitó a 60°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con H₂SO₄ (100 ml, ac. al 10%). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 mL × 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (15 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se obtuvo (11.00 g, en bruto) y se usó directamente sin purificación adicional.

15

Paso 2: Preparación de ácido 5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metilpentanoico



20

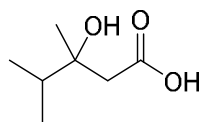
Una mezcla de 5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metilpentanoato de etilo (11 g, en bruto) y NaOH (4.1 g) en H₂O (150 ml) se agitó a 15 °C durante 16 horas. El pH se ajustó hasta ~2 con una solución saturada de KHSO₄ a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (300 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto (10 g, en bruto).

25

Los siguientes se prepararon con la misma metodología que se ha descrito para **IIIe**, usando los materiales de partida relevantes:

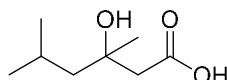
30

IIIIf: Ácido 3-hidroxi-3,4-dimetilpentanoico



5 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 400MHz): δ 2.65-2.46 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.93 (dd, 6H).

IIIg: Ácido 3-hidroxi-3,5-dimetil-hexanoico

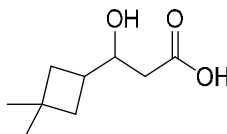


10

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 400MHz): δ 2.64-2.50 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.49 (d, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.03-0.97 (m, 6H).

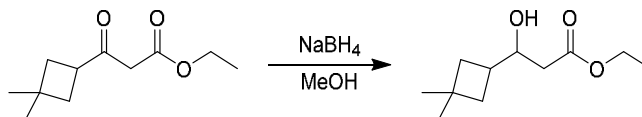
IIIh: Ácido 3-(3,3-dimetilciclobutil)-3-hidroxipropanoico

15



Paso 1: Preparación de 3-(3,3-dimetilciclobutil)-3-hidroxipropanoato de etilo

20



25

A una solución de 3-(3,3-dimetilciclobutil)-3-oxopropanoato de etilo (**IVd**) (1 g) en MeOH (8 mL) se añadió NaBH_4 (95 mg). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. y se inactivó mediante la adición de H_2O (1 mL), se concentró y después se diluyó con EtOAc (30 mL), se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 4/1) para dar 3-(3,3-dimetilciclobutil)-3-hidroxipropanoato de etilo (907 mg)

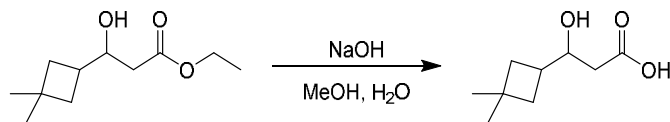
30

$^1\text{H RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$ 400MHz): δ 4.70 (d, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 1H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.15-2.12 (m,

2H), 1.63-1.59 (m, 3H), 1.52-1.49 (m, 1H), 1.17 (t, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.99 (s, 3H).

Paso 2: Preparación de ácido 3-(3,3-dimetilciclobutil)-3-hidroxi-propanoico

5



10

A una solución de 3-(3,3-dimetilciclobutil)-3-hidroxi-propanoato de etilo (900 mg) en MeOH (10 mL) se añadió una solución de NaOH (377 mg) en H₂O (5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución de HCl al 10% para ajustar el pH = 3-4, después se diluyó por H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL×2), las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtró y se concentraron para dar ácido 3-(3,3-dimetilciclobutil)-3-hidroxi-propanoico (760 mg).

15

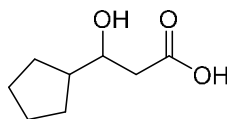
¹H RMN (DMSO-d₆ 400MHz): δ 11.96-11.95 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 3H), 1.63-1.51 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

20

El siguiente se preparó con la misma metodología que se ha descrito para **IIIh**, usando los materiales de partida relevantes:

IIIi: Ácido 3-ciclopentil-3-hidroxi-propanoico

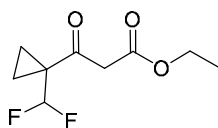
25



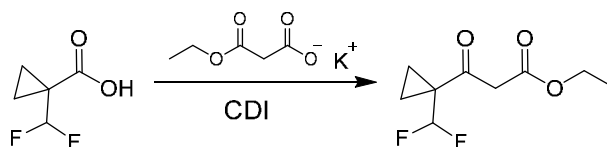
¹H RMN (DMSO-d₆ 400MHz): δ 11.96 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 2.36-2.32 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.62-1.35 (m, 8H).

30

IVa: 3-[1-(Difluorometil)ciclopropil]-3-oxo-propanoato de etilo



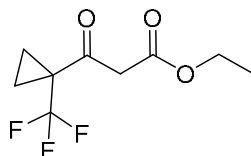
Paso 1: Preparación de 3-[1-(difluorometil)ciclopropil]-3-oxo-propanoato de etilo



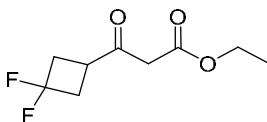
Et₃N (2.34 g) y MgCl₂ (1.8 g) se añadieron a una suspensión de sal (3-etoxi-3-oxo-propanoil)oxi potásica (2.6 g) en MeCN (30 mL) y se agitó a 20 °C durante 2 horas. Una mezcla agitada previamente de carbonil-diimidazol (CDI) (1.4 g) y ácido 1-(difluorometil)ciclopropanocarboxílico (1 g) en MeCN (20 ml) se añadió a 0 °C y se agitó a 20 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0~10% en éter de petróleo) para obtener el producto (0.98 g)

Los siguientes se prepararon con la misma metodología que se ha descrito para **IVa**, usando los materiales de partida relevantes:

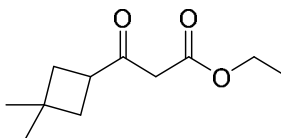
IVb: 3-Oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoato de etilo



IVc: 3-(3,3-Difluorociclobutil)-3-oxopropanoato



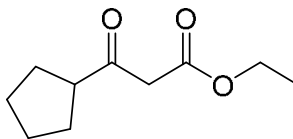
5 **IVd: 3-(3,3-Dimetilciclobutil)-3-oxo-propanoato de etilo**



10 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 400MHz): δ 4.22-4.16 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.34-3.25 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 4H), 1.29 (t, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).

IVe: 3-Ciclopentil-3-oxo-propanoato de etilo

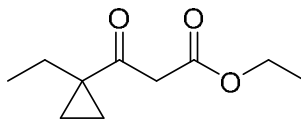
15



$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 400MHz): δ 4.24-4.18 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.03-2.95 (m, 1H), 1.84-1.60 (m, 8H), 1.28 (t, 3H).

20

IVf: 3-(1-Etilciclopropil)-3-oxo-propanoato de etilo

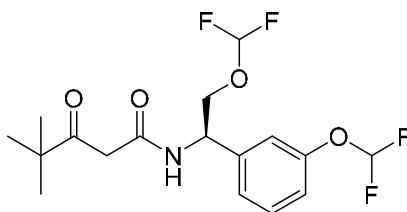


25

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 400MHz): δ 4.22-4.16 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 6H), 0.94 (t, 3H).

Va: (R)-N-(2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida

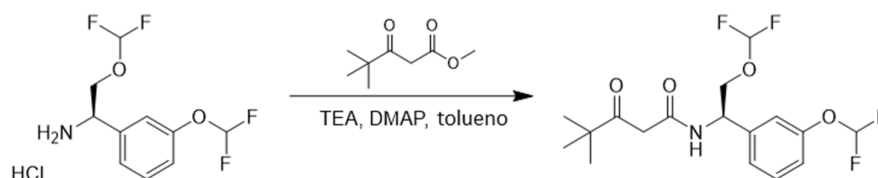
30



5

Paso 1: Preparación de (R)-N-(2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi) fenil)etil)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida

10



15

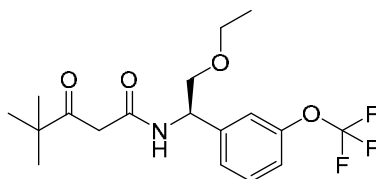
Una solución de clorhidrato de (R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etan-1-amina (**IIa**) (0.6 g), 4,4-dimetil-3-oxo-pentanoato de metilo (750 mg), TEA (2.40 g) y DMAP (58 mg) en tolueno (10 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (30 mL) y salmuera (50 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, EA al 30% en éter de petróleo) para dar (R)-N-(2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi) fenil)etil)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida (0.28 g).

25

El siguiente intermedio se preparó mediante una metodología similar a la de **Va**, usando los intermedios relevantes.

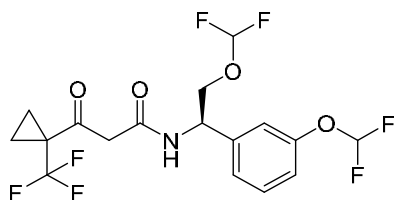
Vb: (R)-N-(2-etoxi-1-(3-(trifluorometoxi) fenil)etil)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida

30



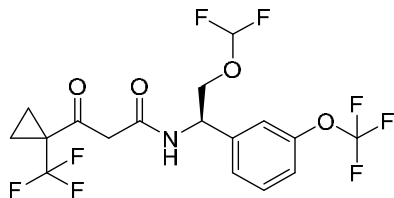
Se preparó a partir de **IIk** y ácido 4,4-dimetil-3-oxopentanoico.

Vc: (*R*)-*N*-(2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-oxo-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida



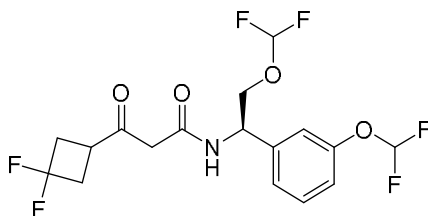
Se preparó a partir de **IIa** y **IVb**

Vd: (*R*)-*N*-(2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-oxo-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida



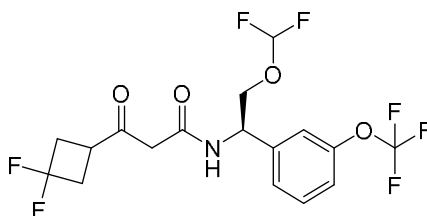
Se preparó a partir de **IVb** y **IIb**.

Ve: (*R*)-3-(3,3-difluorociclobutil)-*N*-(2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-oxopropanamida



Se preparó a partir de **IVc** y **IIa**

Vf: (*R*)-3-(3,3-difluorociclobutil)-*N*-(2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-oxopropanamida

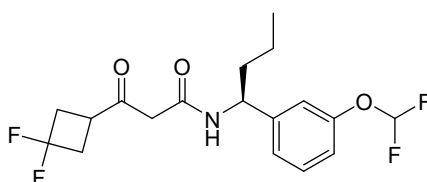


5

Se preparó a partir de **IVc** y **IIb**

Vg: **(S)-3-(3,3-difluorociclobutil)-N-(1-(3-(difluorometoxi)fenil)butil)-3-oxopropanamida**

10

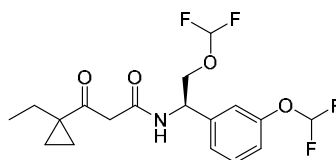


Se preparó a partir de **IVc** y **IIg**

15

Vh: **(R)-N-(2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-etilciclopropil)-3-oxopropanamida**

20

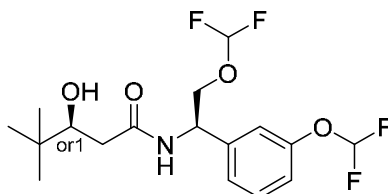


Se preparó a partir de **IVf** y **IIa**

Ejemplos:

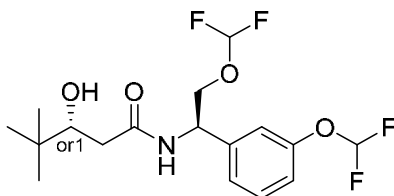
Ejemplo 1a: **N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida**

30



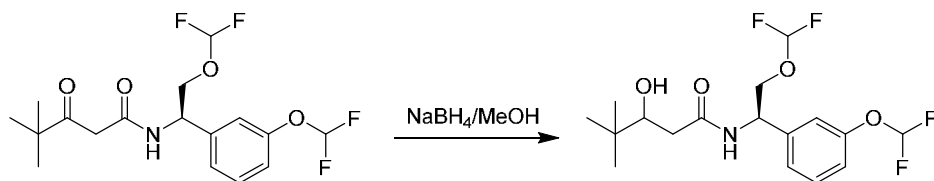
y **Ejemplo 1b:** *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida

5



Paso 1: Preparación de *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida

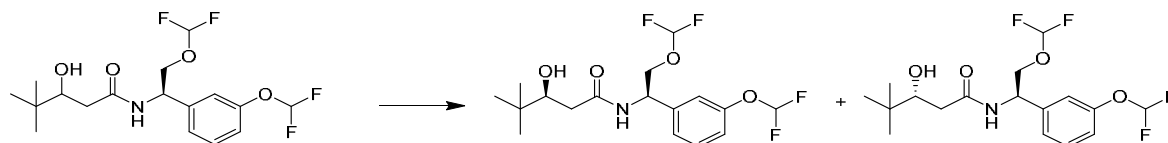
15



A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida (**Va**) (0.28 g) en MeOH (10 mL) se añadió NaBH₄ (56 mg) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se redisolvió en EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró.

Paso 2: Separación de (*R*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida y (*S*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida

30



N-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-

(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida se separó por cromatografía.

Ejemplo 1a:

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.34 (t, 1H), 7.16 (d, 1H),
 5 7.09 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.50 (t, 1H), 6.20
 (t, 1H), 5.30-5.26 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.69-3.66 (m,
 1H), 2.90 (d, 1H), 2.43 (dd, 1H), 2.28 (dd, 1H), 0.91 (s,
 9H).

LC-MS: t_R = 2.49 min (LC-MS Método 1), m/z = 382.2 [M +
 10 H]⁺.

SFC: t_R = 1.94 min (SFC Método 1), ee% = 95.26%.

Ejemplo 1b:

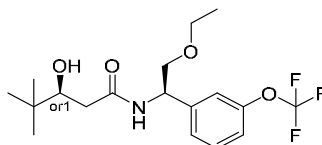
¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.35 (t, 1H), 7.16 (d, 1H),
 7.06-7.04 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.50 (t, 1H), 6.20 (t,
 15 1H), 5.28 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.04 (d, 1H),
 2.45 (dd, 1H), 2.28 (dd, 1H), 0.91 (s, 9H).

LC-MS: t_R = 2.50 min (LC-MS Método 1), m/z = 382.2 [M +
 H]⁺.

SFC: t_R = 2.03 min (SFC Método 1), ee% = 95.26%.

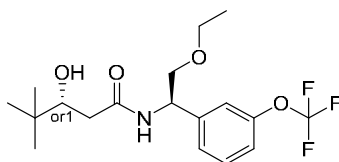
20 Los siguientes ejemplos se prepararon mediante una
 metodología similar a la descrita para **1a** y **1b**, usando los
 intermedios relevantes:

Ejemplo 2a: **N-((R)-2-etoxi-1-(3-**
 25 **(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-**
dimetilpentanamida

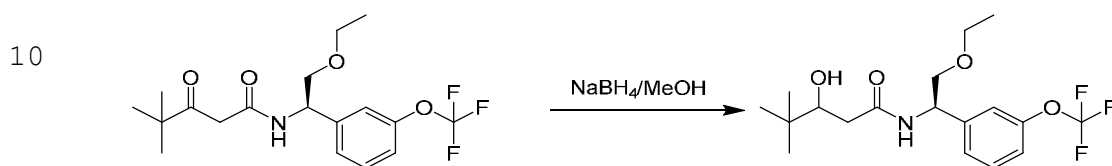


30

y **Ejemplo 2b:** **N-((R)-2-etoxi-1-(3-**
(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-
dimetilpentanamida

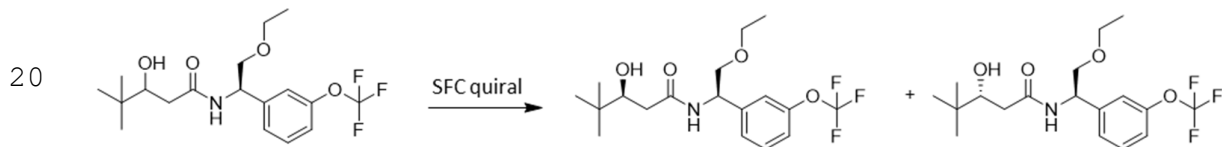


5 Paso 1: Preparación de *N*-((*R*)-2-etoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida



Se preparó a partir de **Vb**.

15 Paso 2: Separación de (*S*)-3-hidroxi-4,4-dimetil-*N*-((*S*)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida y (*R*)-3-hidroxi-4,4-dimetil-*N*-((*S*)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida



N-((*R*)-2-etoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida se separó por cromatografía

25 **Ejemplo 2a:**

¹H RMN (DMSO-d₆ 300MHz): δ 8.34 (d, 1H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.34-3.54 (m, 5H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.08 (t, 2H), 0.83 (s, 9H).

30 **LC-MS:** t_R = 1.87 min (LC-MS Método 4), m/z = 378.2 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 1.71 min (SFC Método 18), ee% = 96.0%.

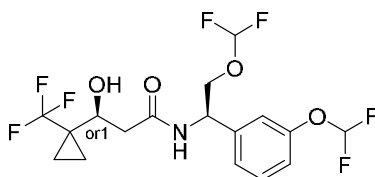
Ejemplo 2b:

¹H RMN (DMSO-d6 300MHz): δ 8.39 (d, 1H), 7.46 (t, J=7.8 Hz, 5H), 7.35 (t, 2H), 7.23 (d, 3H), 5.06 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 3.56-3.52 (m, 3H), 3.49-3.43 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.07 (t, , 2H), 0.82 (s, 9H).

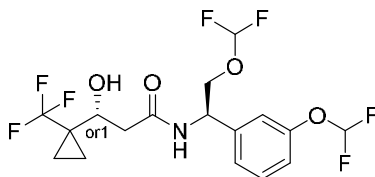
5 **LC-MS:** t_R = 1.87 min (LC-MS Método 4), m/z =378.2 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 1.82 min (SFC Método 18), ee% = 99.1%.

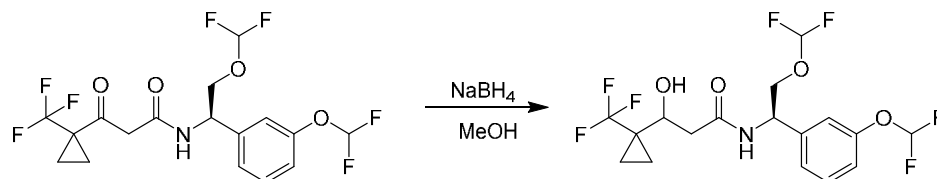
Ejemplo 3a: *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida



15 **Ejemplo 3b:** *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida



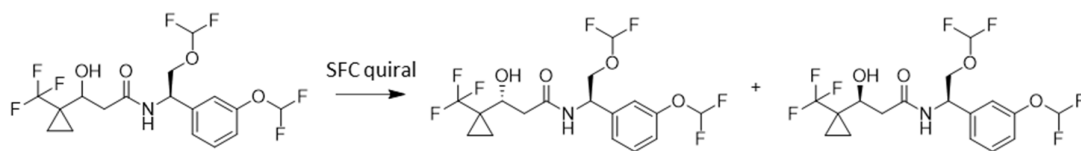
25 **Paso 1:** Preparación de *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida



30

Se preparó a partir de **Vc**.

Paso 2: Separación de (*R*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida y (*S*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida



N-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida se separó por SFC quiral.

Ejemplo 3a:

¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.35 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.45 (t, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.22 (t, 1H), 5.28-5.24 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 3H), 3.68 (s, 1H), 2.67 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 0.92-0.88 (m, 3H), 0.85-0.82 (m, 1H).

LC-MS: t_R = 2.51 min (LCMS Método 1), m/z = 434.1 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 1.95 min (SFC Método 3), ee% = 100%.

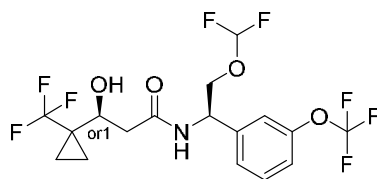
Ejemplo 3b:

¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.36 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.50 (t, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.21 (t, 1H), 5.27-5.23 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 3H), 3.76 (d, 1H), 2.67-2.56 (m, 2H), 0.98-0.87 (m, 4H).

LC-MS: t_R = 2.51 min (LCMS Método 1), m/z = 434.1 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 1.58 min (SFC Método 3), ee% = 90,0 %.

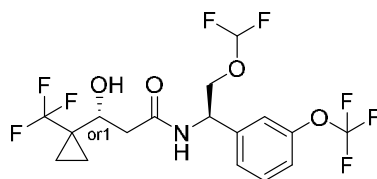
Ejemplo 4a: *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida



5 Y

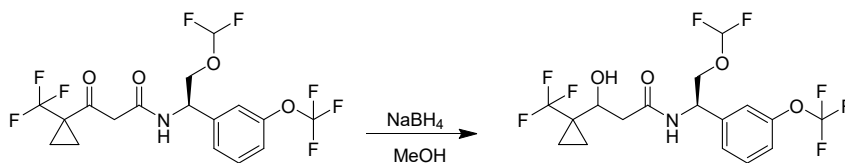
Ejemplo 4b: *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida

10



15

Paso 1: Preparación de *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida

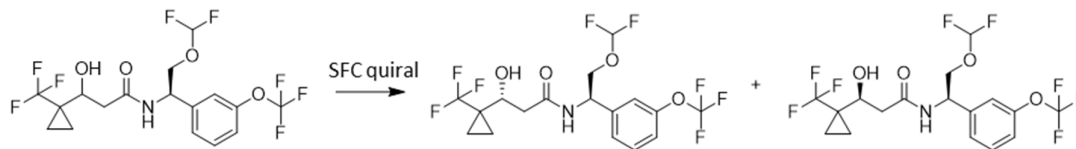


20

Se preparó a partir de **Vd**.

Paso 2: Separación de (*R*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida y (*S*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida

25



30

N-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3-(1-

(trifluorometil)ciclopropil)propanamida se separó por SFC quiral.

Ejemplo 4a:

¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.41 (t, 1H), 7.27 (s, 1H),
5 7.18 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.23 (t, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.16-
4.06 (m, 3H), 3.74 (s, 1H), 2.69-2.56 (m, 2H), 1.00-0.90 (m,
4H).

LC-MS: t_R = 2.53 min (LCMS Método 2), m/z = 452.1 [M +
H]⁺.

10 **SFC:** t_R = 1.21 min (SFC Método 7), ee% = 100%.

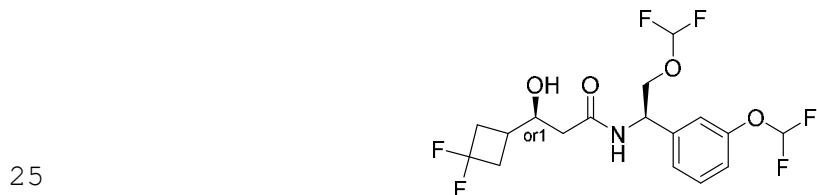
Ejemplo 4b:

¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.40 (t, 1H), 7.27 (s, 1H),
7.18 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.24 (t, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.19-
4.05 (m, 3H), 3.69 (s, 1H), 2.71-2.55 (m, 2H), 0.93-0.83 (m,
15 4H).

LC-MS: t_R = 2.63 min (LCMS Método 1), m/z = 452.1 [M +
H]⁺.

SFC: t_R = 1.57 min (SFC Método 7), ee% = 99.8%.

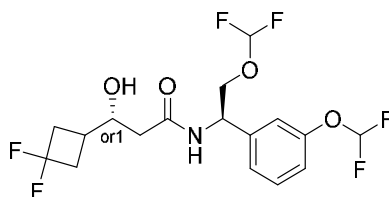
Ejemplo 5a: 3-(3,3-difluorociclobutil)-N-((R)-2-
20 (difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-
hidroxipropanamida



y

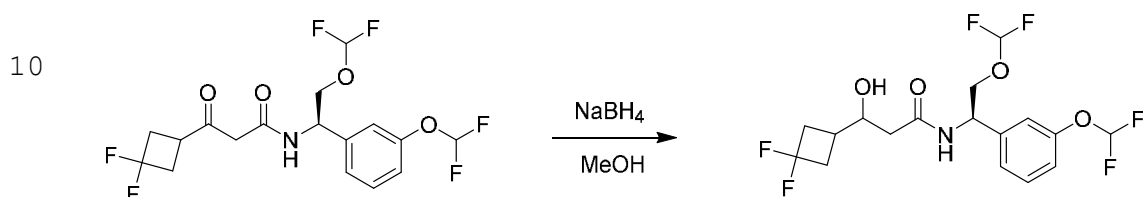
Ejemplo 5b: 3-(3,3-difluorociclobutil)-N-((R)-2-
(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-
hidroxipropanamida

30



5

Paso 1: Preparación de (*R*)-3-(3,3-difluorociclobutil)-*N*-(2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-oxopropanamida



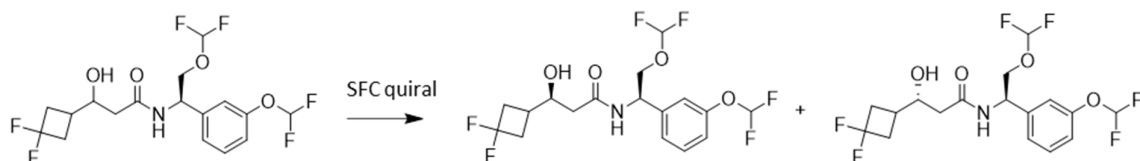
10

Se preparó a partir de **Ve**.

15

Paso 2: Separación de (*R*)-3-(3,3-difluorociclobutil)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxipropanamida y (*S*)-3-(3,3-difluorociclobutil)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxipropanamida

20



25 (*R*)-3-(3,3-difluorociclobutil)-*N*-(2-(trifluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-oxopropanamida se separó por SFC quiral.

Ejemplo 5a:

¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.37 (t, 1H), 7.17 (d, 1H),
 30 7.09-7.07 (m, 2H), 6.51 (t, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.13 (t, 1H),
 5.30-5.25 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H),
 4.00-3.96 (m, 1H), 3.64 (d, 1H), 2.59-2.55 (m, 3H), 2.45-
 2.35 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 1H).

LC-MS: $t_R = 2.74$ min (LCMS Método 1), $m/z = 416.1$ $[M + H]^+$.

SFC: $t_R = 2.49$ min (SFC Método 4), $ee\% = 97.7\%$.

Ejemplo 5b:

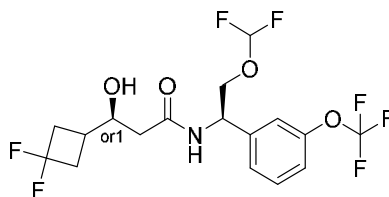
^1H RMN ($CDCl_3$ 400MHz): δ 7.37 (t, 1H), 7.17 (d, 1H),
 5 7.08-7.07 (m, 2H), 6.51 (t, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.23 (t, 1H),
 5.30-5.26 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H),
 4.02-3.98 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 3H), 2.45-2.36 (m, 2H),
 2.33-2.25 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 1H).

LC-MS: $t_R = 2.73$ min (LCMS Método 1), $m/z = 416.1$ $[M +$
 10 $H]^+$.

SFC: $t_R = 2.59$ min (SFC Método 4), $ee\% = 96.1\%$.

Ejemplo 6a: 3-(3,3-difluorociclobutil)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxiopropanamida

15

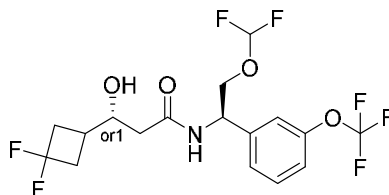


y

20

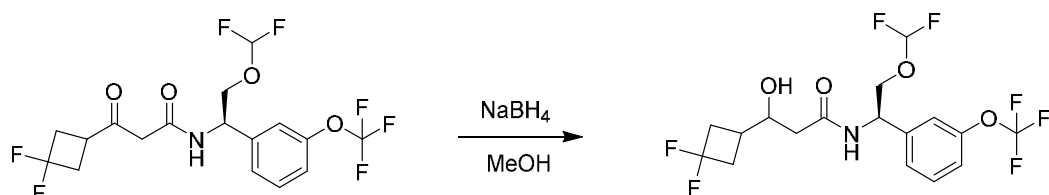
Ejemplo 6b: 3-(3,3-difluorociclobutil)-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxiopropanamida

25



Paso 1: Preparación de (R)-3-(3,3-difluorociclobutil)-N-(2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-oxopropanamida

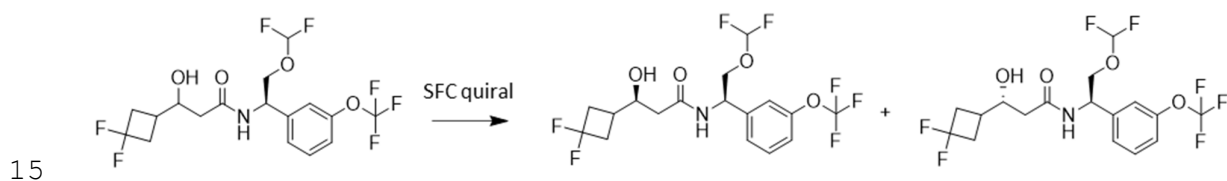
30



5

Se preparó a partir de **vf**.

Paso 2: Separación de (*R*)-3-(3,3-difluorociclobutil)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxiopropanamida y (*S*)-3-(3,3-difluorociclobutil)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxiopropanamida



15

(*R*)-3-(3,3-difluorociclobutil)-*N*-(2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-oxopropanamida se separó por SFC quiral.

20 Ejemplo 6a:

¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.41 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.24 (t, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 4.01-4.00 (s, 1H), 3.56 (d, 2H), 2.61-2.54 (m, 3H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.18 (m, 1H).

25

LC-MS: t_R = 2.53 min (LCMS Método 1), m/z = 434.0 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 1.62 min (SFC Método 5), ee% = 92.9%.

Ejemplo 6b:

¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.42 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 6.34 (d, 1H), 6.24 (t, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.13-4.00 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 2.61-2.57 (m, 3H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.39-

30

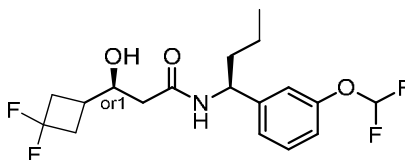
2.32 (m, 1H), 2.20 (m, 1H).

LC-MS: t_R = 2.54 min (LCMS Método 1), m/z = 434.0 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 1.71 min (SFC Método 5), ee% = 97.9%.

5 **Ejemplo 7a:** 3-(3,3-difluorociclobutil)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)butil)-3-hidroxiopropanamida

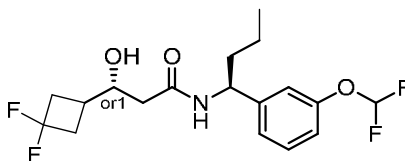
10



y

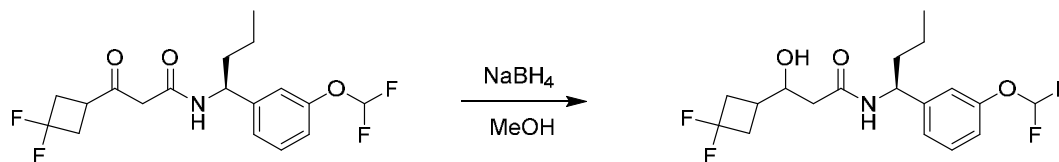
Ejemplo 7b: 3-(3,3-difluorociclobutil)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)butil)-3-hidroxiopropanamida

15



Paso 1: Preparación de 3-(3,3-difluorociclobutil)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)butil)-3-hidroxiopropanamida

20

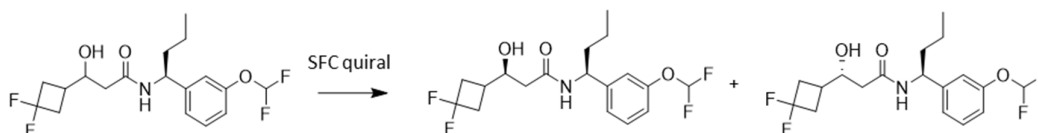


25

Se preparó a partir de **Vg**

Paso 2: Separación de (S)-3-(3,3-difluorociclobutil)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)butil)-3-hidroxiopropanamida y (R)-3-(3,3-difluorociclobutil)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)butil)-3-hidroxiopropanamida

30



3-(3,3-difluorociclobutil)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)butil)-3-hidroxipropanamida se separó por SFC quirál.

5 **Ejemplo 7a:**

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.32 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 6.49 (t, 1H), 5.85 (d, 1H), 4.93 (c, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.81 (d, 1H), 2.56-2.21 (m, 7H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

10 **LC-MS:** t_R = 2.41 min (LC-MS Método 1), m/z = 378.0 [M + H]⁺.

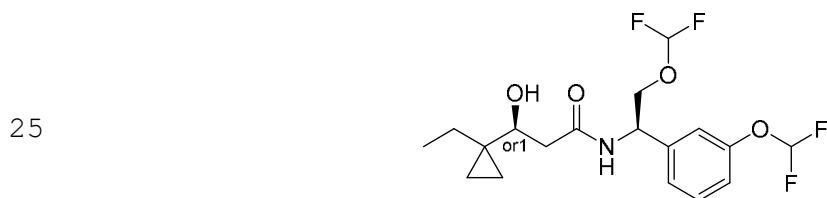
SFC: t_R = 2.37 min (SFC método 6), ee% = 92.4%

Ejemplo 7b:

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.31 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 6.49 (t, 1H), 5.86 (d, 1H), 4.93 (c, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 2.54-2.14 (m, 7H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 2H), 0.91 (t, 3H). **LC-MS:** t_R = 2.45 min (LC-MS Método 1), m/z = 378.0 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 2.49 min (SFC Método 6), ee% = 99.5%

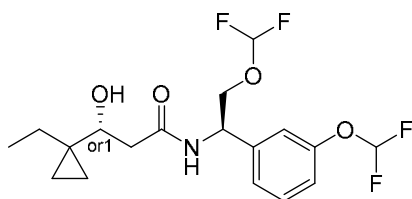
20 **Ejemplo 8a:** **N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-etilciclopropil)-3-hidroxipropanamida**



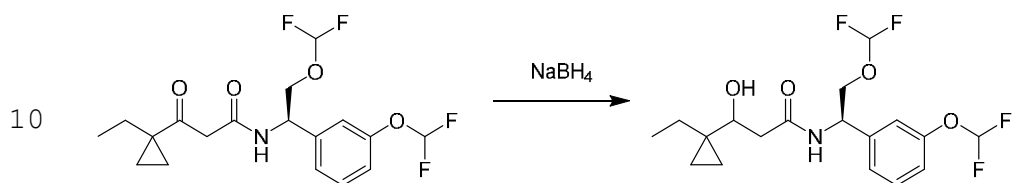
y

Ejemplo 8b: **N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-etilciclopropil)-3-hidroxipropanamida**

30

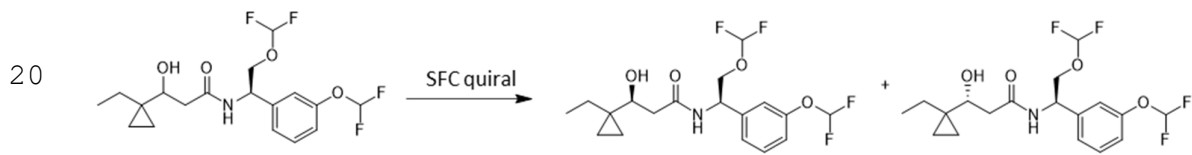


5 Paso 1: Preparación de *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-etilciclopropil)-3-hidroxipropanamida



Se preparó a partir de **Vh**

15 Paso 2: Separación de (*S*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-etilciclopropil)-3-hidroxipropanamida y (*R*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-etilciclopropil)-3-hidroxipropanamida



25 *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-etilciclopropil)-3-hidroxipropanamida se separó por SFC quiral.

Ejemplo 8a:

30 ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.28 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.44 (t, 1H), 6.14 (t, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.47-3.44 (m, 1H), 2.57 (d, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 1H), 0.83-0.80 (m, 3H), 0.38-0.29 (m, 4H).

LC-MS: $t_R = 2.38$ min (LCMS Método 1), $m/z = 394.0$ $[M + H]^+$.

SFC: $t_R = 2.38$ min (SFC Método 1), $ee\% = 99.4\%$

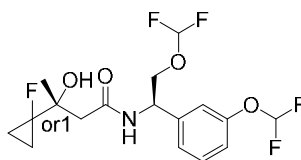
Ejemplo 8b:

5 **^1H RMN** ($CDCl_3$ 400MHz): δ 7.29 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.44 (t, 1H), 6.15 (t, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.49-3.47 (d, 1H), 2.64 (d, 1H), 2.49-2.41 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 1H), 0.83-0.80 (m, 3H), 0.39-0.29 (m, 4H).

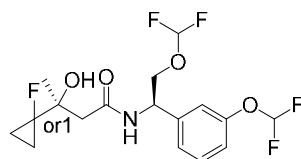
10 **LC-MS:** $t_R = 2.38$ min (LCMS Método 1), $m/z = 394.0$ $[M + H]^+$.

SFC: $t = 2.60$ min (SFC Método 1), $ee\% = 98.7\%$

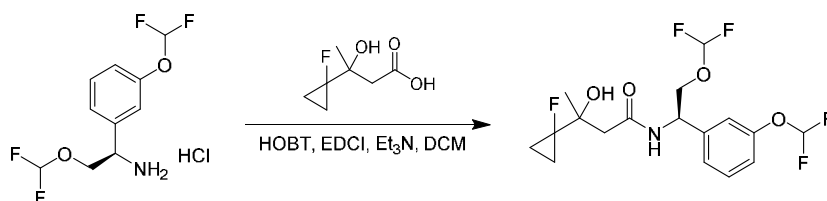
Ejemplo 9a: ***N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanamida**



20 **Ejemplo 9b:** ***N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanamida**

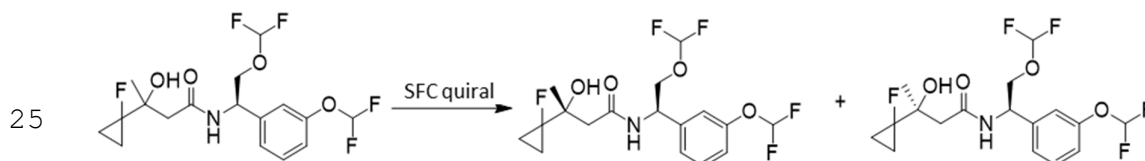


Paso 1: Preparación de *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanamida



5 A una solución de clorhidrato de (*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etan-1-amina (**IIa**) (400 mg) y ácido 3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanoico (**IIIc**) (307 mg) en DCM (20 mL) se añadió *N*-hidroxibenzotriazol (HOBt) (213 mg), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (363 mg) y Et₃N (320 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas y después se diluyó con agua (10 mL), y se extrajo con EtOAc (20 mL×3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa básica para dar *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanamida (250 mg).

Paso 2: Separación de (*R*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanamida y (*S*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanamida



N-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanamida se separó por SFC quiral.

Ejemplo 9a:

¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.38 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.52 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.25 (t, 1H), 5.31

(m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.71 (dd, 1H), 2.54 (dd, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.85-0.55 (m, 4H).

LC-MS: t_R = 2.48 min (LCMS Método 1), m/z = 398.2 [M + H]⁺.

5 **SFC:** t_R = 2.46 min (SFC Método 12), ee% = 100%.

Ejemplo 9b:

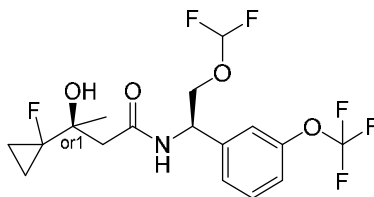
¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.39 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.52 (t, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.24 (t, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.19-4.10 (m, 2H), 2.72 (d, 1H), 2.52 (d, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.99-0.85 (m, 4H).

LC-MS: t_R = 2.47 min (LCMS Método 1), m/z = 398.1 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 2.65 min (SFC Método 12), ee% = 98.8%.

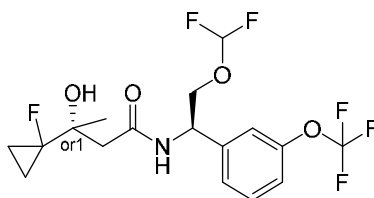
15 Los siguientes ejemplos se prepararon mediante una metodología similar a la descrita para el Ejemplo 9a y Ejemplo 9b, usando los intermedios relevantes:

Ejemplo 10a: *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxiбутanamida



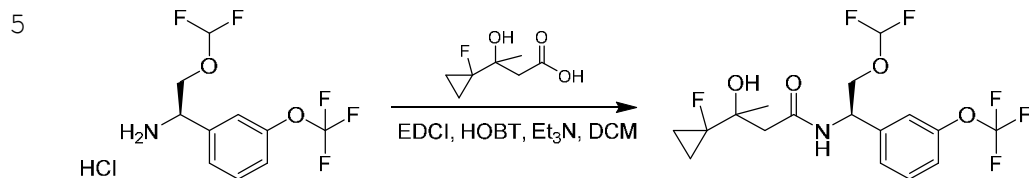
25 Y

Ejemplo 10b: *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxiбутanamida



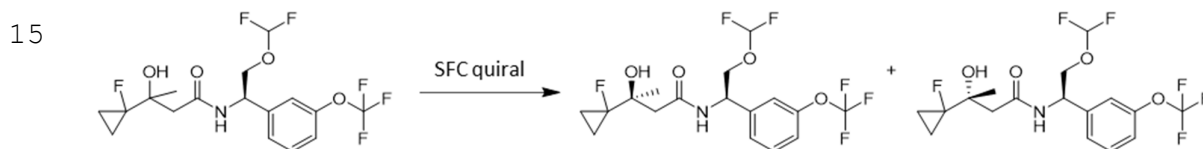
30

Paso 1: Preparación de *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanamida



Se preparó a partir de **IIb** y **IIIc**

10 Paso 2: Separación de (*S*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanamida y (*R*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanamida



N-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanamida se separó usando SFC quiral

Ejemplo 10a:

1H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.48 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.31 (t, 1H), 5.40-5.38 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.26-4.18 (m, 2H), 2.78 (d, 1H), 2.60 (d, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.86-0.57 (m, 4H).

LC-MS: t_R = 2.64 min (LCMS Método 1), m/z = 416.2 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 2.38 min (SFC Método 2), ee% = 100%.

30 Ejemplo 10b:

1H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.42 (t, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.20-7.19 (m, 2H), 6.44-6.06 (m, 2H), 5.35-5.31 (m, 1H),

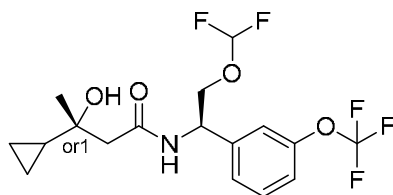
4.67 (s, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 2.73 (dd, 1H), 2.53 (dd, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.99-0.86 (m, 4H).

LC-MS: tR = 2.659 min (LCMS Método 1), m/z = 416.2 [M + H]⁺.

5 SFC: tR = 2.561 min (SFC Método 6), ee% = 95.9%.

Ejemplo 11a: 3-ciclopropil-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxibutanamida

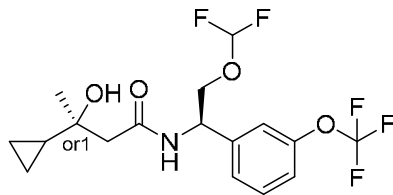
10



y

Ejemplo 11b: 3-ciclopropil-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxibutanamida

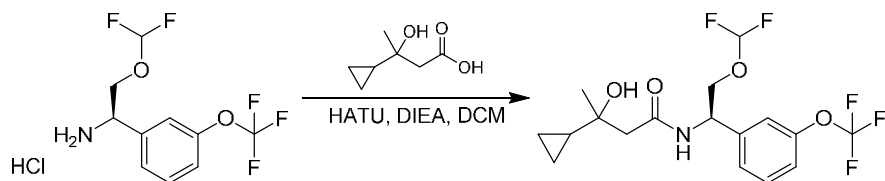
15



20

Paso 1: Preparación de 3-ciclopropil-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxibutanamida

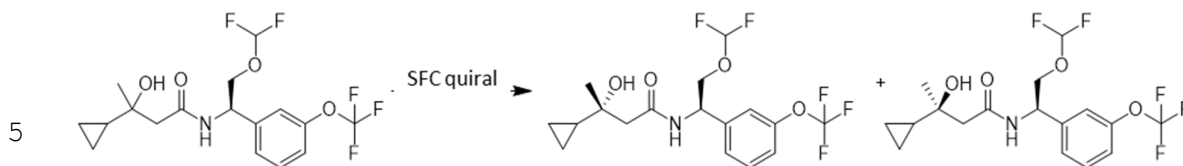
25



Se preparó a partir de **IIb** y **IIId**

30 Paso 2: Separación de (R)-3-ciclopropil-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxibutanamida y (S)-3-ciclopropil-N-((R)-2-

(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxibutanamida



3-ciclopropil-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxibutanamida se separó por SFC quiral.

Ejemplo 11a:

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.38 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.21 (t, 1H), 5.35-5.31 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.52-2.42 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.90-0.88 (m, 1H), 0.43-0.34 (m, 4H).

LC-MS: t_R = 2.42 min (LCMS Método 1), m/z = 420.1 [M + Na]⁺.

SFC: t_R = 2.17 min (SFC Método 13), ee% = 100%.

Ejemplo 11b:

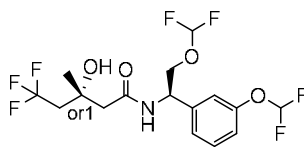
¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.39 (t, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.23 (t, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.40 (s, 1H), 2.49 (s, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.90-0.87 (m, 1H), 0.41-0.27 (m, 4H).

LC-MS: t_R = 2.95 min (LCMS Método 1), m/z = 420.1 [M + Na]⁺.

SFC: t_R = 2.48 min (SFC Método 13), ee% = 100%.

Ejemplo 12a: N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metilpentanamida

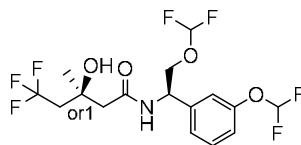
30



Y

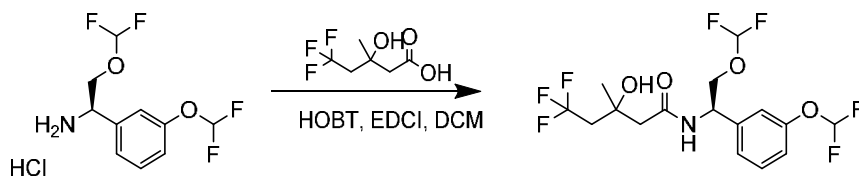
Ejemplo 12b: *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metilpentanamida

5



Paso 1: Preparación de *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metilpentanamida

10

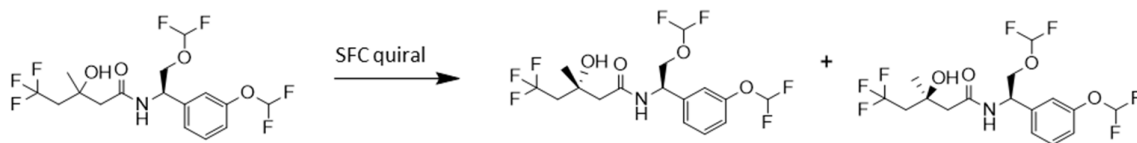


15

Se preparó a partir de **IIa** y **IIIe**

Paso 2: Separación de (*R*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metilpentanamida y (*S*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metilpentanamida

20



25

N-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metilpentanamida se separó por SFC quiral.

Ejemplo 12a:

30

¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.38 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.51 (t, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.25 (t, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.18 (dd, 1H), 2.52 (dd, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.40 (s, 3H).

LC-MS: $t_R = 2.52$ min (LCMS Método 1), $m/z = 422.1$ $[M + H]^+$.

SFC: $t_R = 1.10$ min (SFC Método 14), $ee\% = 100\%$.

Ejemplo 12b:

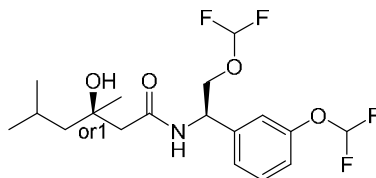
5 **^1H RMN** ($CDCl_3$ 400MHz): δ 7.39 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.52 (t, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.24 (t, 1H), 5.33-5.29 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.18 (dd, 1H), 2.52 (dd, 1H), 2.61-2.42 (m, 4H), 1.39 (s, 3H).

10 **LC-MS:** $t_R = 2.52$ min (LCMS Método 1), $m/z = 422.1$ $[M + H]^+$.

SFC: $t_R = 1.24$ min (SFC Método 14), $ee\% = 95.8\%$.

Ejemplo 13a: ***N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3,5-dimetilhexanamida**

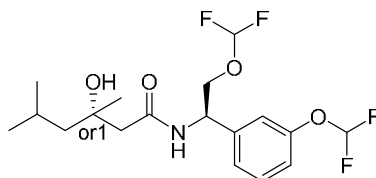
15



Y

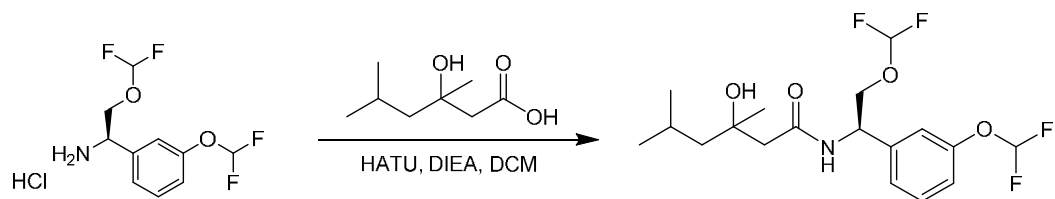
20 **Ejemplo 13b:** ***N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3,5-dimetilhexanamida**

25



Paso 1: Preparación de *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3,5-dimetilhexanamida

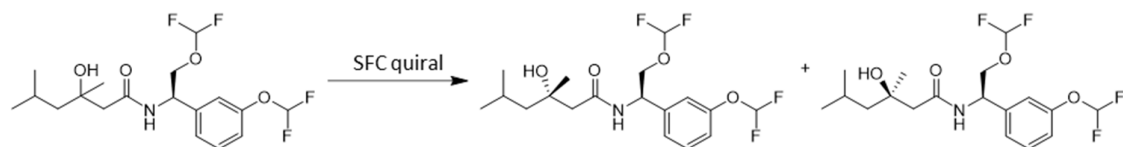
30



5 Se preparó a partir de **IIa** y **IIIg**

Paso 2: Separación de (*R*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3,5-dimetilhexanamida y (*S*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3,5-

10 dimetilhexanamida



15 *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3,5-dimetilhexanamida se separó por SFC quiral.

Ejemplo 13a:

20 ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.37 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.51 (t, 1H), 6.23 (t, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 2.51-2.34 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.43 (d, 2H), 1.27 (s, 3H), 0.98-0.95 (m, 6H).

25 **LC-MS**: tR = 2.54 min (LCMS Método 1), m/z = 396.1 [M + H]⁺.

SFC: tR = 2.40 min (SFC Método 15), ee% = 99.3 %.

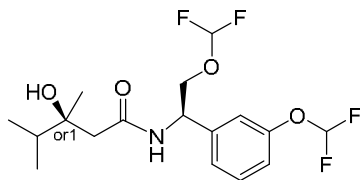
Ejemplo 13b:

30 ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.37 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.51 (t, 1H), 6.23 (t, 1H), 5.35-5.31 (m, 1H), 4.19-4.09 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.50-2.34 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.45 (d, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.00-0.94 (m, 6H).

LC-MS: $t_R = 2.54$ min (LC-MS Método 1), $m/z = 396.1$ [M + H]⁺.

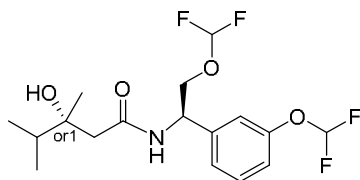
SFC: $t_R = 2.66$ min (SFC Método 15), ee% = 98.8 %.

Ejemplo 14a: *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3,4-dimetilpentanamida

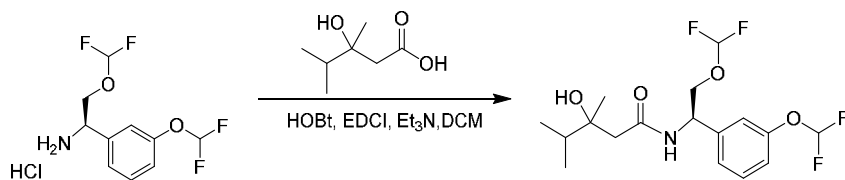


Y

Ejemplo 14b: *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3,4-dimetilpentanamida

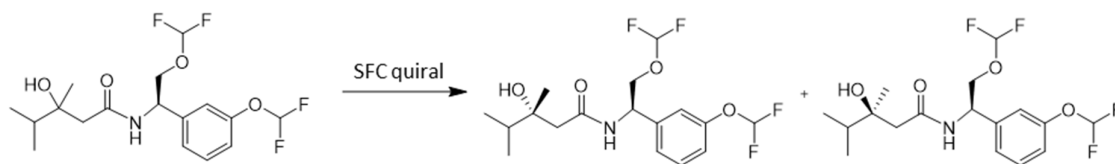


Paso 1: Preparación de *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3,4-dimetilpentanamida



Se preparó a partir de **IIa** y **IIIIf**

Paso 2: Separación de (*S*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3,4-dimetilpentanamida y (*R*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3,4-dimetilpentanamida



5 *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-3,4-dimetilpentanamida se separó usando SFC quiral.

Ejemplo 14a:

10 ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.34 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.48 (t, 1H), 6.20 (t, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.49-2.28 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.93-0.89 (m, 6H).

15 **LC-MS:** t_R = 2.41 min (LCMS Método 1), m/z = 382.0 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 2.44 min (SFC Método 15), ee% = 100%.

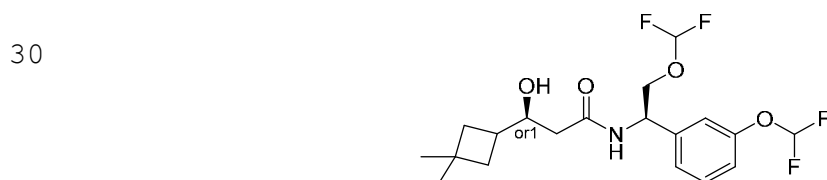
Ejemplo 14b:

20 ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.35 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.48 (t, 1H), 6.19 (t, 1H), 5.31-5.26 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.48-2.28 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.92-0.88 (m, 6H).

25 **LC-MS:** t_R = 2.41 min (LCMS Método 1), m/z = 382.0 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 2.68 min (SFC Método 15), ee% = 97.4%.

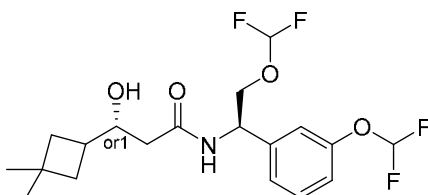
Ejemplo 15a: *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(3,3-dimetilciclobutil)-3-hidroxiopropanamida



y

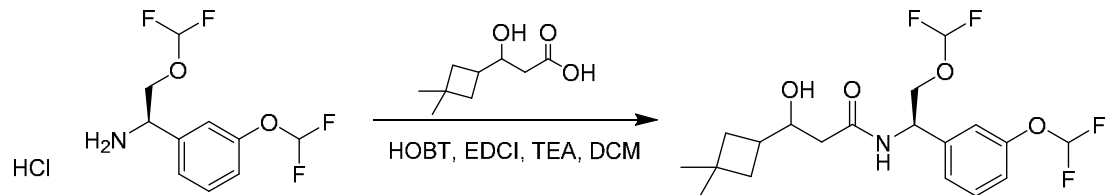
Ejemplo 15b: *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(3,3-dimetilciclobutil)-3-hidroxi

5 propanamida



10

Paso 1: Preparación de *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(3,3-dimetilciclobutil)-3-hidroxi

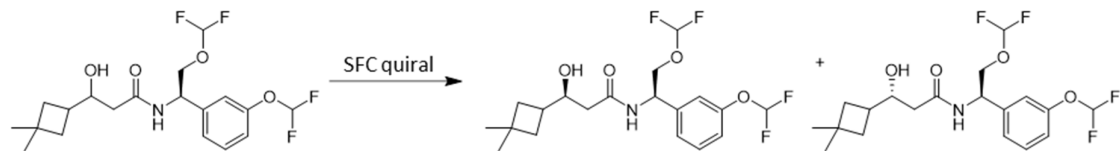


15

Se preparó a partir de **IIa** y **IIIh**

Paso 2: Separación de (*S*)-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(3,3-dimetilciclobutil)-3-hidroxi

20



25

N-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-(3,3-dimetilciclobutil)-3-hidroxi

30

Ejemplo 15a:

¹H RMN (DMSO-d₆ 400 MHz): δ 8.41 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.67 (t, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.98-3.97 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 3H), 1.64-1.52 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 0.99 (s, 3H).

LC-MS: t_R = 2.35 min (LC-MS Método 3), m/z = 408.1[M + H]⁺.

SFC: t_R = 2.32 min (SFC Método 16), ee% = 99.7

Ejemplo 15b:

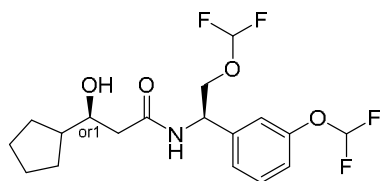
¹H RMN (DMSO-d₆ 400 MHz): δ 8.43 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.67 (t, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.63 (d, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 3H), 1.64-1.49 (m, 4H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H).

LC-MS: t_R = 2.34 min (LCMS Método 3), m/z = 408.1[M + H]⁺.

SFC: t_R = 2.64 min (SFC Método 16), ee% = 98.7 %.

Ejemplo 16a: 3-ciclopentil-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxiopropanamida

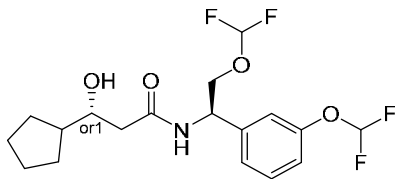
20



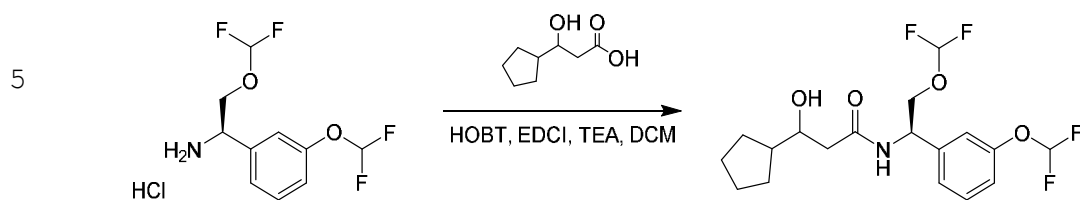
25 Y

Ejemplo 16b: 3-ciclopentil-N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxiopropanamida

30

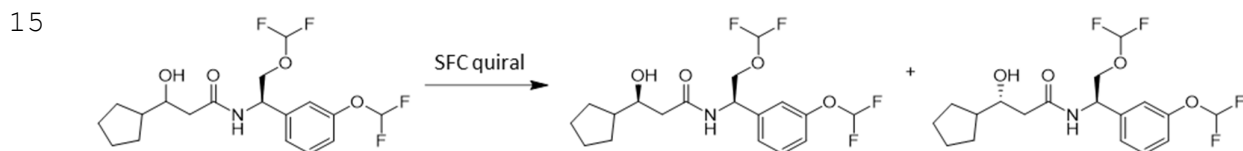


Paso 1: Preparación de 3-ciclopentil-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxiopropanamida



Se preparó a partir de **IIa** y **IIIi**

10 Paso 2: Separación de (*S*)-3-ciclopentil-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxiopropanamida y (*R*)-3-ciclopentil-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxiopropanamida



20 3-ciclopentil-*N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxiopropanamida se separó por SFC quiral.

Ejemplo 16a:

25 ¹H RMN (DMSO-d₆ 400 MHz) δ 8.43 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.66 (t, 1H), 5.16-5.14 (m, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 1H), 2.26-2.25 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.64-1.22 (m, 8H).

LC-MS: t_R = 2.48 min (LC-MS Método 1), m/z = 394.1 [M + H]⁺.

30 **SFC:** t_R = 2.64 min (SFC Método 17), ee% = 98.8 %.

Ejemplo 16b:

¹H RMN (DMSO-d₆ 400 MHz): δ 8.41 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.20

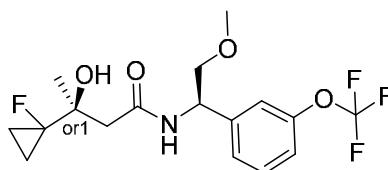
(d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.63 (t, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.59 (d, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.66-3.62 (m, 1H), 2.23-2.19 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.60-1.33 (m, 8H).

5 **LC-MS:** $t_R = 2.27$ min (LC-MS Método 2), $m/z = 394.2$ [M + H]⁺.

SFC: $t_R = 3.08$ min (SFC Método 17), ee% = 100%

Ejemplo 36a: 3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamida

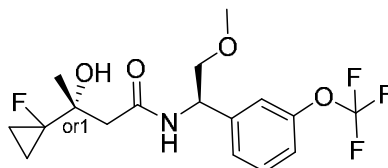
10



y

15

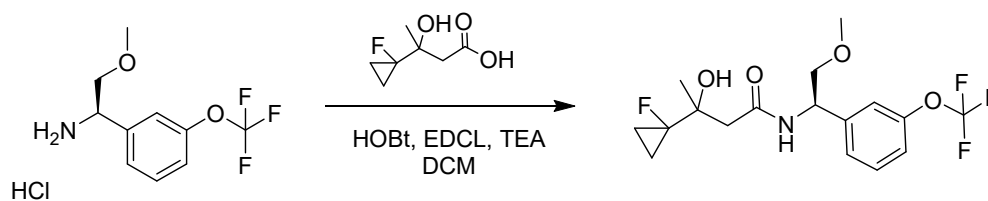
Ejemplo 36b: 3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamida



20

Paso 1: Preparación de 3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamida

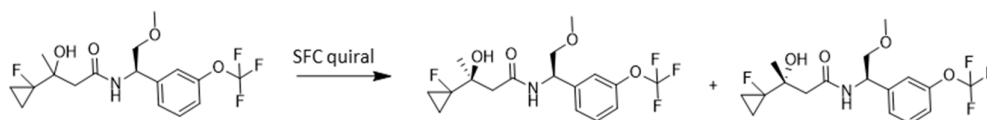
25



Se preparó a partir de **IIp** y **IIIc**

30

Paso 2: Separación de (R)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamida y (S)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamida



3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamida se separó usando SFC quiral.

Ejemplo 36a:

¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.38 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.18-5.13 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.81-0.53 (m, 4H).

LC-MS: t_R = 2.43 min (LCMS Método 1), m/z = 380.0 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 1.29 min (SFC Método 21), ee% = 99.6%.

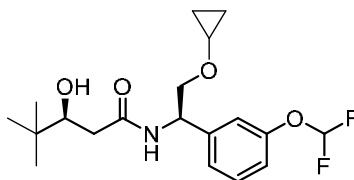
Ejemplo 36b:

¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.38 (t, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.18-5.14 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.71 (dd, 1H), 2.52 (dd, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.00-0.86 (m, 4H).

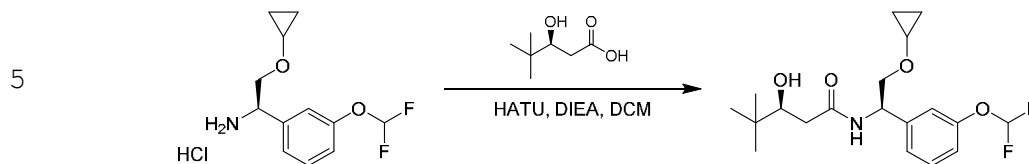
LC-MS: t_R = 2.53 min (LCMS Método 1), m/z = 380.0 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 1.76 min (SFC Método 22), ee% = 81.4%.

Ejemplo 17: (S)-N-((R)-2-ciclopropoxi-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida



Paso 1: Preparación de (*S*)-*N*-((*R*)-2-ciclopropoxi-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida



A una solución de clorhidrato de (*R*)-2-ciclopropoxi-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etan-1-amina (**IIc**) (0.2 g), ácido (3*S*)-3-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoico (**IIIa**) (144 mg) y HATU (375 mg) en DCM (10 mL) se añadió DIEA (319 mg). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas y se concentró. El producto en bruto se purificó para dar (*S*)-*N*-((*R*)-2-ciclopropoxi-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida.

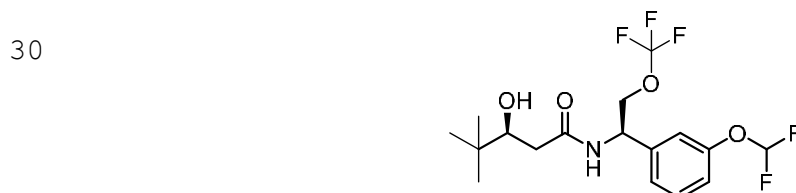
¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.33 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.51 (t, 1H), 5.18-5.14 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.42 (d, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.44-2.26 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.57-0.45 (m, 4H).

LC-MS: t_R = 2.40 min (LCMS Método 1), m/z = 372.1 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 1.988 min (SFC Método 7), ee% = 97.5%.

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante una metodología similar a la descrita para el ejemplo 17, usando los intermedios relevantes:

Ejemplo 18: (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-(trifluorometoxi)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida



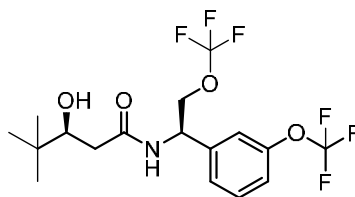
Se preparó a partir de **IIe** y **IIIa**

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.41-7.36 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.52 (t, 1H), 5.37-5.32 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 0.93 (s, 9H).

LC-MS: t_R = 2.38 min (LCMS Método 3), m/z = 400.0 [M+H]⁺.

SFC: t_R = 2.11 min, (SFC Método 4), ee% = 96.4%.

Ejemplo 19: (S)-N-((R)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-2-(trifluorometoxi)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida

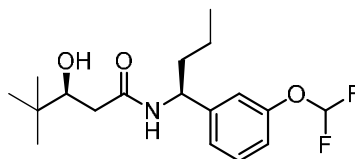


¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.35 (t, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.29-2.25 (m, 1H), 0.86 (s, 9H).

LC-MS: t_R = 2.56 min (LCMS Método 3), m/z = 418.0 [M+H]⁺.

HPLC: t_R = 13.54 min (HPLC Método 2), ee% = 65.9%

Ejemplo 20: (S)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)butil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida



Se preparó a partir de **IIg** y **IIIa**.

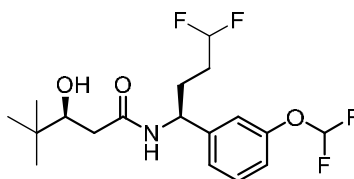
¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.33 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.52 (t, 1H), 6.22-6.20 (m, 1H), 4.97 (c, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.31 (d, 1H), 2.39-2.24 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 2H), 0.95-0.91 (m, 12H).

LC-MS: t_R = 2.30 min (LCMS Método 3), m/z = 344.1 [M + H]⁺.

SFC: $t_R = 2.13$ min (SFC Método 1), ee% = 98.7%.

Ejemplo 21: (S)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-4,4-difluorobutil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida

5



Se preparó a partir de **IIh** y **IIIa**.

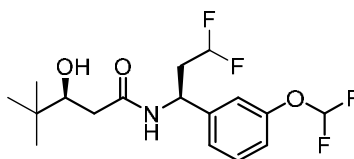
^1H RMN (CDCl_3 400MHz): δ 7.36 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.52 (t, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.84 (tt, 1H), 5.03 (c, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.97 (d, 1H), 2.40-2.21 (2H), 1.98-1.77 (4H), 0.91 (s, 9H).

LC-MS: $t_R = 2.43$ min (LCMS Método 1), $m/z = 380.0$ [M + H] $^+$.

HPLC: $t_R = 14.01$ min (HPLC Método 3), ee% = 95.7%.

Ejemplo 22: (S)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-3,3-difluoropropil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida

20



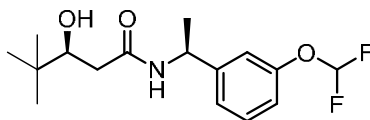
Se preparó a partir de **IIIi** y **IIIa**.

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7.35 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.50 (t, 1H), 6.53-6.50 (m, 1H), 5.80 (tt, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 3.66 (dd, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.40-2.22 (m, 4H), 0.89 (s, 9H).

LC-MS: $t_R = 2.63$ min (LCMS Método 1), $m/z = 366.2$ [M + H] $^+$.

HPLC: $t_R = 13.43$ min (HPLC Método 1), ee% = 96.7%.

Ejemplo 23: (S)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida



Se preparó a partir de **IIj** y **IIIa**.

5

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.34-7.30 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 2 H), 6.31 (t, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 5.12-5.06 (m, 1 H), 3.67-3.62 (m, 1 H), 3.29 (s, 1 H), 2.37-2.31 (m, 1 H), 2.26-2.19 (m, 1 H), 1.47-1.43 (m, 3 H), 0.98 (s, 9 H).

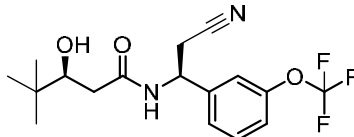
10

LC-MS: t_R = 2.155 min (LCMS Método 2), m/z = 316.1 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 2.416 min (SFC Método 8), ee% = 100%.

Ejemplo 24: (S)-N-((S)-2-ciano-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida

15



20

Se preparó a partir de **IIIm** y **IIIa**.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.66 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 5.25-5.23 (m, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.00 (dd, 2H), 2.31-2.11 (m, 2H), 0.81 (s, 9H).

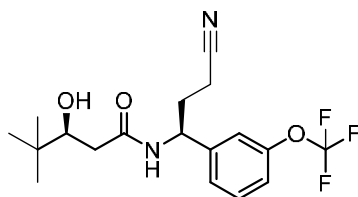
25

LC-MS: t_R = 2.42 min (LSMS Método 1), m/z = 359.2 [M + H]⁺.

HPLC: t_R = 12.56 min (HPLC Método 4), ee% = 100%.

Ejemplo 25: (S)-N-((S)-3-ciano-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida

30



5 Se preparó a partir de **IIIn** y **IIIa**.

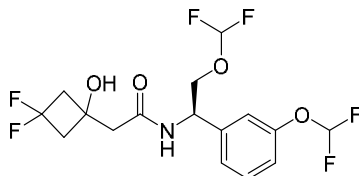
¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.42 (t, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 2.82 (d, 1H), 2.45-2.40 (m, 3H), 2.30-2.27 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 2H), 0.92 (s, 9H).

10 **LC-MS**: t_R = 2.44 min (LCMS Método 1), m/z = 373.2 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 1.47 min (SFC Método 9), ee% = 95.8%.

Ejemplo 26: (R)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)-N-(2-(difluorometoxi)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)acetamida

15



Se preparó a partir de **IIa** y **IIIb**.

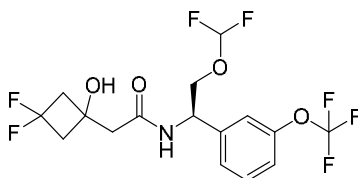
20 ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.37 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.50 (t, 1H), 6.32 (t, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.29-5.24 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.17 (dd, 1H), 4.08 (dd, 1H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.62-2.56 (m, 2H).

25 **LC-MS**: t_R = 2.39 min (LCMS Método 1), m/z = 402.1 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 1.87 min (SFC Método 1), ee% = 100%

Ejemplo 27: (R)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)-N-(2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida

30



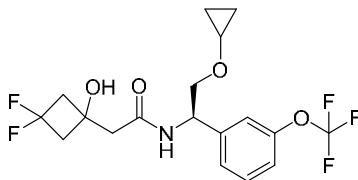
Se preparó a partir de **IIb** y **IIIb**.

¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.35 (t, 1H), 7.14-7.09 (m, 3H), 6.18 (t, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.56-2.50 (m, 2H).

LC-MS: t_R = 2.53 min (LC-MS Método 1), m/z = 420.2 [M+H]⁺.

HPLC: t_R = 12.77 min (HPLC Método 2), ee% = 86.7%.

Ejemplo 28: **(R)-N-(2-ciclopropoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)acetamida**



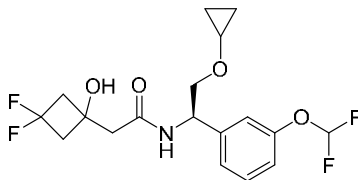
Se preparó a partir de **IIId** y **IIIb**.

¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.37 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.40 (d, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.78-2.52 (6H), 0.57-0.44 (4H).

LC-MS: t_R = 2.53 min (LC-MS Método 1), m/z = 410.0 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 1.50 min (SFC Método 7), ee% = 99.7%

Ejemplo 29: **(R)-N-(2-ciclopropoxi-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)acetamida**



Se preparó a partir de **IIe** y **IIIb**.

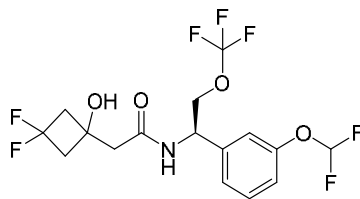
¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.35 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.51 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.15-

5.10 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.83-3.67 (m, 2H), 3.31-3.30 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.68 (d, 2H), 2.64-2.52 (m, 2H), 0.60-0.46 (m, 4H).

LC-MS: t_R = 2.40 min (LC-MS Método 1), m/z = 392.1 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 2.32 min (SFC Método 6), ee% = 100.00 %

Ejemplo 30: (R)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)-N-(1-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-(trifluorometoxi)etil)acetamida



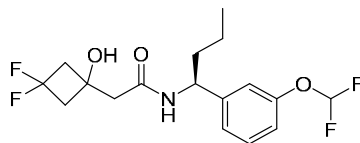
Se preparó a partir de **IIe** y **IIIb**.

¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.39 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.51 (t, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 2.76-2.57 (6H).

LC-MS: t_R = 2.48 min (LC-MS Método 1), m/z = 420.0 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 12.96 min (HPLC Método 2), ee% = 75.5%

Ejemplo 31: (S)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)-N-(1-(3-(difluorometoxi)fenil)butil)acetamida



Se preparó a partir de **IIg** y **IIIb**.

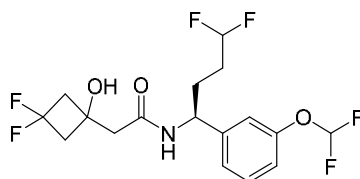
¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.35 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.52 (t, 1H), 5.91 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.96 (c, 1H), 2.78-2.56 (6H), 1.76 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

LC-MS: t_R = 2.44 min (LC-MS Método 1), m/z = 364.0 [M + H]⁺.

SFC: $t_R = 1.71$ min (SFC Método 10), ee% = 94.8%.

Ejemplo 32: (*S*)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)-*N*-(1-(3-(difluorometoxi)fenil)-4,4-difluorobutil)acetamida

5



Se preparó a partir de **IIh** y **IIIb**.

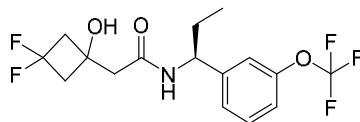
¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.38 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.52 (t, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.85 (tt, 1H), 5.00 (c, 1H), 4.82 (s, 1H), 2.78-2.54 (6H), 2.00 (m, 2H), 1.86 (m, 2H).

LC-MS: $t_R = 2.50$ min (LCMS Método 1), $m/z = 400.1$ [M + H]⁺.

HPLC: $t_R = 12.48$ min (HPLC Método 2), ee% = 98.3%.

Ejemplo 33: (*S*)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)-*N*-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)acetamida

20



Se preparó a partir de **III** y **IIIb**.

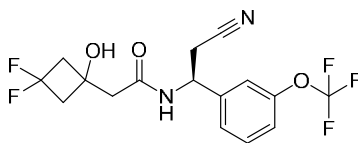
¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.38 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.89 (d, 1H), 4.99 (s a, 1H), 4.89 (c, 1H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.63 (d, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

LC-MS: $t_R = 2.57$ min (LCMS Método 1), $m/z = 368.1$ [M + H]⁺.

SFC: $t_R = 13.09$ min (SFC Método 1), ee% = 100%

30

Ejemplo 34: (*S*)-*N*-(2-ciano-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)acetamida



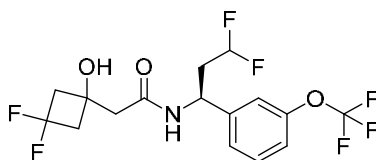
Se preparó a partir de **IIIm** y **IIIb**.

5 **¹H RMN** (CDCl₃ 400MHz): δ 7.46 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.34-5.29 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.91-2.89 (m, 1H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.70-2.53 (m, 4H).

LC-MS: t_R = 2.257 min (LC-MS Método 1), m/z = 379.0 [M+H]⁺.

SFC: t_R = 2.60 min (SFC Método 11), ee% = 100%.

Ejemplo 35: (S)-N-(3,3-difluoro-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxíciclobutil)acetamida



Se preparó a partir de **IIo** y **IIIb**

20 **¹H RMN** (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.44 (t, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.15 (d a, 1H), 5.83 (tt, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.62-2.34 (4H).

LC-MS: t_R = 2.53 min (LC-MS Método 1), m/z = 404.1 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 1.66 min (SFC Método 19), ee% = 98.5%

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

30