

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 624 853**

(51) Int. Cl.:

C07D 491/04 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2012 PCT/US2012/068257**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO13086200**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2012 E 12854821 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2788359**

(54) Título: **Composición y procedimiento para antagonistas del receptor del neuropéptido S (NPSR)**

(30) Prioridad:

08.12.2011 US 201161568540 P

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

17.07.2017

(73) Titular/es:

**Research Triangle Institute (100.0%)
3040 Cornwallis Road
Research Triangle Park, NC 25709, US**

(72) Inventor/es:

**RUNYON, SCOTT;
ZHANG, YANAN;
HASLTER, CARLA y
GILMOUR, BRIAN**

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 624 853 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN**COMPOSICIÓN Y PROCEDIMIENTO PARA ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DEL NEUROPÉPTIDO S (NPSR)****Campo**

La materia que se divulga en la presente memoria se refiere a ligandos del receptor del neuropéptido S y, más particularmente, se refiere a antagonistas del receptor del neuropéptido S para el tratamiento de una enfermedad o afección sensible al bloqueo del receptor del neuropéptido S.

Derechos de licencia del gobierno de EE. UU.

La presente invención se realizó con apoyo del gobierno según las subvenciones n.º 1R21MH081247-01 y 1R01MH087826-01A1 concedidas por el Instituto Nacional de Salud de EE. UU. El gobierno de EE. UU. tiene determinados derechos sobre la presente invención.

Antecedentes

El neuropéptido S humano (NPS) es un péptido de 20 residuos que muestra la secuencia primaria: SFRNGVGTGMKKTFSQRAKS. Esta secuencia también está bien conservada entre especies; en particular, el residuo N-terminal de serina (S) del NPS está conservado en todas las especies examinadas hasta ahora. Cuando se relacionó con el NPS, el que hasta entonces se denominaba receptor huérfano acoplado a proteínas G (GPCR) GPR154, pasó a denominarse receptor de NPS y se abrevia NPSR.

El transcripto del péptido NPS se expresa predominantemente en un pequeño grupo de neuronas localizadas entre el locus cerúleo (LC), el núcleo de Barrington y los núcleos parabraquiales. El ARNm del NPSR se expresa en todo el sistema nervioso central, pero la concentración más alta se observa en las estructuras olfatorias, el complejo amigdaloide, el núcleo talámico paraventricular, el subículo y el hipotálamo lateral (HL), dorsomedial (HDM) y ventromedial (HVM). Parece que el NPSR participa en distintos procedimientos biológicos, tales como la excitación, la ansiedad y la ingesta de alimentos.

Tewari *et al.* (*J. Chem. Soc.* 1929, 1642-1644) describieron colorantes obtenidos por condensación de ácido cincimerónico con fenol, resorcinol, floroglucinol, m-dietilaminofenol y m-fenilendiamina.

Epszajtajn *et al.* (*Tetrahedron Letters*, 1980, 21, 3739-4742) describieron el comportamiento de las amidas del ácido N,N-dimetil-, N,N-dietil- y N,N-diisopropilpiridilcarboxílico en las reacciones con Et₂NLi e iPr₂NLi, y una forma conveniente de síntesis de piridinas 2,3- y 3,4-disustituidas, mediante litiación directa de N,N-diisopropilamidas que conduce posteriormente a la formación de nuevos enlaces C-C en posición orto.

Okamura *et al.* (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 325(3): 893-901) describieron la síntesis química y la caracterización farmacológica de SHA 66 (bencilamida del ácido 3-oxo-1,1-difenil-tetrahidro-oxazolo[3,4-a]pirazina-7-carboxílico) y SHA 68 (4-fluoro-bencilamida del ácido 3-oxo-1,1-difenil-tetrahidro-oxazolo[3,4-a]pirazina-7-carboxílico), dos piperazinas bicíclicas estrechamente relacionadas con propiedades antagonistas en el receptor de NPS (NPSR). Los compuestos bloquean la movilización de Ca²⁺ inducida por NPS y SHA 68 muestra unión desplazable a NPSR en el rango nanomolar. La actividad antagonista de SHA 68 parece ser específica, ya que no afecta a la señalización de catorce receptores acoplados a proteínas G no relacionados. El análisis de los parámetros farmacocinéticos de SHA 68 demuestra que el compuesto alcanza niveles farmacológicamente relevantes en plasma y en el cerebro tras la administración intraperitoneal (i.p.). Además, en ratones, la administración periférica de SHA 68 (50 mg/kg, i.p.) es capaz de antagonizar la actividad horizontal y vertical inducida por NPS, así como el comportamiento estereotípico. SHA 68 está concebido para su aplicación en la caracterización de las funciones fisiológicas y los parámetros farmacológicos del sistema del NPS *in vitro* e *in vivo*.

En Yanan *et al.* (*Bioorg Med. Chem Lett.* 2008, 18 (14): pp 4064-4067) se sintetizaron una serie de 1,1-difenil-hexahidro-oxazolo[3,4-a]pirazin-3-onas 7-sustituidas y se evaluó la actividad antagonista de NPS. Entre los compuestos examinados, se identificaron la 4-fluorobencilurea y la bencilurea como los antagonistas más potentes. La relación entre la estructura y la actividad demuestra que se requiere un grupo funcional urea en la posición 7 para obtener una potente actividad antagonista y que la alquilación del nitrógeno de la urea o la sustitución por carbono u oxígeno resulta en una menor potencia. Además, los compuestos con sustitución alfa-metilo o cadenas alquílicas largas muestran menor potencia, lo que indica una tolerancia limitada en los sustituyentes de la posición 7.

Sumario

En la presente memoria se proporciona un antagonista del receptor del neuropéptido S (NPSR) configurado para unirse al NPSR con alta afinidad. En algunos modos de realización, el antagonista de NPSR proporcionado puede servir como intermedio en la síntesis de compuestos biológicamente activos. En ciertos modos de realización, el antagonista de NPSR está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un antagonista de NPSR y un vehículo fisiológicamente aceptable. También se proporciona un procedimiento de unión de un NPSR en

un sujeto que lo necesite, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de antagonista de NPSR. En algunos modos de realización, el sujeto es un mamífero, incluyendo pero sin limitarse a un humano.

En ciertos modos de realización, el procedimiento de unión del NPSR comprende la administración de una cantidad eficaz de un antagonista de NPSR a un sujeto que tiene un estado de enfermedad seleccionado entre el grupo que consiste en adicción a los opiáceos, adicción a la cocaína, adicción a la nicotina y la adicción al alcohol. El compuesto se administra a veces por vía oral, intravenosa o intramuscular.

En la presente memoria también se proporciona un procedimiento para prevenir y/o tratar al menos una enfermedad o afección atribuibles a la unión de un agonista al NPSR en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un antagonista de NPSR o una sal del mismo a un mamífero. En ciertos modos de realización, la enfermedad o afección es el abuso de sustancias, recaída en el abuso de sustancias, trastorno de pánico, fobia, trastorno de estrés postraumático y trastorno del sueño incluida la narcolepsia.

Además, en la presente memoria se proporciona un procedimiento para el uso de un antagonista de NPSR como se divulga en la presente memoria en la fabricación de un agente profiláctico y/o terapéutico o profármaco para al menos una enfermedad o afección atribuibles a la unión de un agonista al receptor del neuropéptido S. En algunos modos de realización, la enfermedad o afección es el abuso de sustancias, recaída en el abuso de sustancias, trastorno de pánico, fobia, trastorno de estrés postraumático y trastorno del sueño incluida la narcolepsia.

En la presente memoria también se proporciona un procedimiento de síntesis para 4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-onas alternativamente sustituidas y (trans y cis 3a,7a)-1-oxo-3,3-disustituido-hexahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamidas alternativamente sustituidas.

20 Breve descripción de los dibujos

A fin de que las ventajas de los modos de realización de la invención se entiendan fácilmente, se presentará una descripción más concreta de los modos de realización que se describen brevemente más arriba por referencia a modos de realización específicos que se ilustran en los dibujos adjuntos. Entendiendo que estos dibujos representan únicamente algunos modos de realización y que no se considerarán como limitantes del alcance, los modos de realización se describirán y se explicarán con mayor especificidad y detalle mediante el uso de los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 ilustra un esquema sintético para el Compuesto 1 de la presente memoria;

la figura 2 ilustra un esquema sintético representativo de los derivados del Compuesto 1; y

la figura 3 ilustra la actividad antagonista de antagonistas de NPS seleccionados, en donde Ke representa la capacidad de los compuestos de ensayo antagonistas para desplazar hacia la derecha la curva de la CE50 del NPS.

Descripción detallada

A lo largo de esta memoria descriptiva, las referencias a características, ventajas u otras expresiones similares no implican que todas las características y ventajas se puedan realizar en cada uno de los modos de realización. Más bien, estas expresiones que se refieren a las características y ventajas se entiende que significan que una característica o ventaja específica se incluye en al menos un modo de realización. Por lo tanto, el análisis de las características y ventajas, y expresiones similares, en toda esta memoria descriptiva puede referirse, pero no necesariamente, al mismo modo de realización.

Además, las características y ventajas descritas de los modos de realización se pueden combinar de cualquier manera adecuada. Un experto en la técnica relevante reconocerá que los modos de realización se pueden poner en práctica sin una o más de las características o ventajas específicas de un modo de realización particular. En otros casos, se pueden reconocer características y ventajas adicionales en ciertos modos de realización que pueden no estar presentes en todos los modos de realización.

Dichas características y ventajas de los modos de realización se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción y de las reivindicaciones adjuntas, o se pueden aprender por la práctica de modos de realización tal como se exponen a continuación en la presente memoria. Como apreciará un experto en la técnica, aspectos de la presente invención se pueden realizar como una composición, procedimiento y/o sistema.

La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a "un modo de realización" o expresiones similares significa que un rasgo, estructura o característica particulares descritos relativos al modo de realización se incluye en al menos un modo de realización. Por lo tanto, cuando aparece la frase "en un modo de realización" y expresiones similares a lo largo de esta memoria descriptiva pueden referirse todos, pero no necesariamente, al mismo modo de realización, pero quieren decir "uno o más, pero no todos los modos de realización" a menos que se especifique expresamente lo contrario. Los términos "incluyendo", "que comprende", "que tiene" y variaciones de los mismos significan "incluyendo, pero no limitado a" a menos que se especifique expresamente lo contrario. Una lista enumerada de elementos no implica que cualquiera o todos los elementos sean mutuamente excluyentes y/o mutuamente

incluyentes, a menos que se especifique expresamente lo contrario. Los términos "un", "una", "el" y "ella" también se refieren a "uno o más" a menos que se especifique expresamente lo contrario.

Además, los rasgos, estructuras o características descritos de los modos de realización se pueden combinar de cualquier manera adecuada. Un experto en la técnica relevante reconocerá que los modos de realización se pueden poner en práctica sin uno o más de los detalles específicos, o con otros procedimientos, componentes, materiales, etc. En otros casos, no se muestran o describen en detalle estructuras, materiales o protocolos bien conocidos para evitar complicar aspectos de un modo de realización.

Introducción

Las moléculas proporcionadas en la presente memoria se unen con alta afinidad a NPSR, excluyendo o desplazando así a NPS y funcionando como antagonistas. Las moléculas proporcionadas pueden ser útiles en el tratamiento de la adicción a la cocaína, el abuso de sustancias, recaída en el abuso de sustancias, trastorno de pánico, fobia, trastorno de estrés postraumático y trastorno del sueño incluida la narcolepsia y otras afecciones.

Antagonistas del receptor

Un antagonista de un receptor es un tipo de ligando de receptor o medicamento que no provoca una respuesta biológica por sí mismo cuando se une a un receptor, sino que bloquea o atenúa las respuestas mediadas por el ligando o agonista natural. En farmacología, los antagonistas tienen afinidad pero no eficacia en sus receptores afines, y la unión interrumpirá la interacción e inhibirá la función de un agonista o agonista inverso en los receptores. Los antagonistas realizan sus efectos mediante la unión al sitio activo o a los sitios alostéricos en los receptores, o pueden interactuar en sitios de unión únicos que normalmente no participan en la regulación biológica de la actividad del receptor. La actividad antagonista puede ser reversible o irreversible, dependiendo de la longevidad del complejo antagonista-receptor que, a su vez, depende de la naturaleza de la unión antagonista al receptor. Los fármacos antagonistas pueden alcanzar su potencia compitiendo con ligandos endógenos o sustratos en sitios de unión definidos estructuralmente en los receptores.

El neuropéptido S y el receptor del neuropéptido S

En la ciencia neurológica, el acoplamiento de moléculas transmisoras putativas con receptores "huérfanos" de función desconocida ha llevado a la identificación de varios emparejamientos ligando-receptor interesantes que exhiben una novedosa farmacología. El sistema del receptor del neuropéptido S (NPSR) dejó de ser huérfano gracias al trabajo de Sato y colaboradores (1) al demostrar su emparejamiento con NPS y se ha demostrado que modula una variedad de estados fisiológicos tales como el sueño, la alimentación, la ansiedad, el abuso de drogas y la inflamación.

El neuropéptido S es un péptido de 20 aminoácidos que funciona como un agonista mediante la activación de su sistema del receptor GPCR afín acoplado a G_q o G_s. El NPSR tiene al menos tres isoformas conocidas, la de tipo natural HPSAsn¹⁰⁷, la SNP Asn¹⁰⁷ Ile y la NPS C-Alt. Dado que cada variante podría tener funciones diferentes, se evaluó la sensibilidad como agonista de cada isoforma. La unión del radioligando de [¹²⁵]Tyr¹⁰-NPS permaneció inalterada en todas las variantes del receptor. Sin embargo, se observó una mejora de cinco a diez veces en la sensibilidad funcional usando el flujo de calcio para la variante Ile¹⁰⁷ con respecto a la Asn¹⁰⁷. En un ensayo funcional, hNPS fue el menos potente en NPSR-C0A/t (30 veces menor en comparación con la variante 107I).

La activación de NPSR por el NPS da lugar a un aumento del calcio intracelular a través de las proteínas afines a NPSR. Los aminoácidos importantes para la actividad agonista del NPS se han identificado a través de mutagénesis de barrido con Ala. En particular, Phe 2, Arg 3, Asn 4 y Val 6 son críticos para la actividad agonista, mientras se plantea la hipótesis de que los residuos 5-13 forman una secuencia de reconocimiento en hélice alfa. Estudios de RMN y dicroísmo circular sobre el NPS han indicado un grado significativo de flexibilidad entre los aminoácidos críticos para la activación del receptor, dificultando la identificación del confórmero bioactivo de NPS a partir de los datos actualmente disponibles.

Xu y colaboradores (2) determinaron que el NPS estaba involucrado tanto en la excitación como en la ansiedad. La administración del NPS (ICV) aumentó la actividad locomotora en ratones habituados y no expuestos. Los ratones tratados con NPS también mostraron comportamientos de tipo ansiolítico en los paradigmas del laberinto en cruz elevado, la caja clara-oscura y el enterramiento de esferas. En estudios más recientes, Rizzi y colaboradores (3) confirmaron las propiedades promotoras de la excitación y ansiolíticas del NPS utilizando la hipotermia inducida por estrés, que es un modelo de comportamiento insensible a las alteraciones en la actividad locomotora.

Ansiolítico

La definición de la localización del receptor y del péptido en el sistema nervioso central (SNC) proporcionó la primera indicación de la función del NPS. La hibridación *in situ* mostró que el ARNm del NPSR se expresa ampliamente en todo el SNC. En particular, se identificaron altos niveles de ARNm del NPSR en el tálamo, el hipotálamo, la corteza, el hipocampo y la amígdala. El ARNm precursor de NPS humano, sin embargo, se expresa en gran medida en el locus cerúleo (LC) del tronco encefálico y se escinde de un péptido señal de 89 aminoácidos en un sitio de escisión

específico adyacente a los aminoácidos Arg Lys. Gracias a la localización de ARNm en el LC, Xu y colaboradores plantearon la hipótesis de que el NPS puede desempeñar un papel en la excitación, la ansiedad, o ambos.

A menudo es difícil evaluar la actividad ansiolítica de los medicamentos que aumentan la estimulación locomotora debido a que los ensayos de comportamiento asociados emplean generalmente un componente exploratorio o locomotor. Dado que se postuló que el NPS modula dos estados fisiológicos que pueden ser difíciles de distinguir en un análisis de comportamiento estándar, Xu y colaboradores midieron la excitación y la actividad ansiolítica de maneras independientes entre sí.

Los ratones tienen tendencia a mostrar una mayor actividad locomotora cuando se introducen en un nuevo entorno. La administración de NPS (ICV) causó un aumento en la actividad locomotora de los ratones habituados en comparación con los ratones no expuestos, lo que sugiere que la excitación es independiente de la ansiolisis. Los ratones tratados con NPS también mostraron comportamientos ansiolítico en los paradigmas del laberinto en cruz elevado, la caja clara-oscura y el enterramiento de esferas. En estudios más recientes, Rizzi y colaboradores (3) confirmaron las propiedades promotoras de la excitación y ansiolíticas del NPS utilizando la hipotermia inducida por estrés, que es un modelo de comportamiento insensible a las alteraciones en la actividad locomotora.

Los estudios preliminares *in vivo* demuestran ahora el perfil farmacológico único de NPS indicativo de un prometedor papel del NPS y del NPSR como dianas terapéuticas viables. Las moléculas proporcionadas en la presente memoria pueden modular la ansiedad y pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones, incluyendo los trastornos de pánico, fobias y trastorno de estrés postraumático.

El NPS modula el sueño

La investigación en curso con el sistema del receptor de NPS ha comenzado a identificar una serie de posibles estados de enfermedad tales como la narcolepsia, los trastornos de pánico, la obesidad, el abuso de drogas, el trastorno de estrés postraumático y la ansiedad que pueden ser sensibles a tratamientos farmacológicos relacionados con NPS. El desarrollo de nuevos fármacos que actúan a través del sistema del receptor de NPS puede beneficiar significativamente a los individuos intolerantes, o que no responden a las terapias actualmente empleadas. El sistema del receptor de NPS ha demostrado ser prometedor como diana para ansiolíticos no sedantes. La administración de NPS (ICV) aumentó la vigilia al tiempo que redujo la ansiedad en roedores, sin embargo, la excitación mediada por NPS no está controlada por las neuronas noradrenérgicas.

Los experimentos de doble hibridación *in situ* han indicado que las neuronas que expresan NPS en el LC no expresan norepinefrina, sino que son principalmente glutamatérgicas. La identificación del NPS también ha llevado al descubrimiento de una población previamente indefinida de células. Ahora, se han identificado neuronas que expresan NPS en un área entre el núcleo de Barrington y el propio LC. Estas células no expresan norepinefrina ni factor de liberación de corticotropina a pesar de que expresan NPS. El estudio adicional de estas células que expresan NPS puede proporcionar la prueba definitiva de un papel hasta ahora hipotético del puente troncoencefálico en la excitación y el sueño.

El estudio Sleep Heart Study (SHS) (4) proporcionó datos genéticos adicionales sobre el papel del NPS en el sueño. Los participantes en dicho estudio fueron interrogados acerca de la duración del sueño, la somnolencia diurna y la calidad del sueño. Los participantes se genotiparon para identificar posibles relaciones genéticas con hábitos de sueño beneficiosos. Se descubrió una relación específica entre la hora habitual de acostarse y el NPS N107I SNP. Este estudio concluyó que el NPS es un mediador probable del sueño.

La capacidad del NPS de alterar los patrones de sueño-vigilia de los ratones también se evaluó utilizando electroencefalogramas y electromiogramas. Dosis bajas de NPS (0,1 nM) en ratones aumentaron la primera hora de la vigilia de un 45 % a un 69 % en comparación con la solución salina. Además, la cantidad de sueño de ondas lentas etapas 1 y 2 y sueño REM se redujo significativamente en comparación con la solución salina.

Este nivel de implicación del NPS en la modulación del sueño demuestra que las terapias farmacológicas con NPS pueden beneficiar a los pacientes que sufren insomnio o narcolepsia. Las moléculas proporcionadas en la presente memoria pueden modular el sueño y pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del sueño, como el insomnio y la narcolepsia.

El NPS altera los efectos gratificantes de la cocaína

Los receptores de NPS en la amígdala se localizan en áreas que previamente se han demostrado que participan en el abuso y la adicción a sustancias. Además, el NPS se localiza al igual que el factor de liberación de corticotropina (CRF) en el núcleo parabraquial lateral. La localización conjunta del NPS y el CRF es de interés porque el NPS disminuye la ansiedad, mientras que el CRF aumenta la ansiedad. Se ha demostrado que el CRF modula la conducta de abuso de drogas.

Con el fin de definir mejor un posible papel del NPS en el abuso de drogas, estudios previos han evaluado la capacidad del NPS para restablecer conductas de búsqueda de cocaína previamente extinguidas y han encontrado que el NPS administrado ICV aumenta de forma dosis-dependiente las conductas de búsqueda de cocaína

previamente extinguidas en ratones. En la presente memoria, los inventores han determinado que los antagonistas de NPS reducen la autoadministración de cocaína en ratas. Las moléculas proporcionadas en la presente memoria pueden ser útiles en el tratamiento de la adicción a drogas, como el abuso de sustancias y la recaída en el abuso de sustancias.

5 **El NPS altera el aprendizaje y la memoria**

El ARNm del NPSR se expresa a niveles muy altos en áreas del hipocampo que se sabe que regulan el aprendizaje y la memoria, como la corteza/núcleo endopiriforme y el subículo. Por lo tanto, el NPS está en una localización que le permite participar en la memoria y la consolidación de la memoria. La administración de NPS (ICV) mejora el rendimiento de forma dosis-dependiente en nuevos ensayos de reconocimiento, lo que confirma un papel bioquímico 10 en la memoria. Dado que el NPS modula tanto la memoria como la ansiedad, la capacidad del NPS para alterar la transformación de la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo (consolidación) se ha investigado en parte debido a las posibles implicaciones en el tratamiento de trastornos de ansiedad relacionados con la memoria.

Los trastornos de ansiedad están presentes en una proporción significativa de la población y los tratamientos farmacológicos actuales tales como benzodiazepinas conllevan efectos secundarios no deseados tales como 15 sedación y potencial dependencia. La elección de una diana biológica adecuada para los trastornos relacionados con la ansiedad debe tener en cuenta los mecanismos bioquímicos que llevan a la adquisición de miedo, pero lo más importante, la capacidad para eliminar su persistencia. Un estudio realizado por Reinsheid y colaboradores (5) ha comenzado a identificar el papel del NPS en la inducción de efectos agudos de tipo ansiolítico, además de la 20 reducción simultánea de la consolidación de los recuerdos aversivos. A los ratones sometidos a condicionamiento pavloviano del miedo se les administró NPS antes de la prueba.

La administración de NPS antes de las pruebas disminuyó la respuesta al miedo (bloqueo), mientras que la administración de NPS antes del entrenamiento no tuvo ningún efecto sobre la respuesta al miedo. Esto indicó que el NPS participa en la mitigación de la expresión del miedo en lugar de inhibir el aprendizaje del miedo. Este estudio demostró que la activación del receptor de NPS poseía un doble papel en la mitigación de la ansiedad. Además de 25 los efectos agudos que tiene el NPS sobre la ansiedad (laberinto en cruz elevado, caja clara-oscura, enterramiento de esferas), ahora se ha identificado el papel más importante de facilitar la extinción de los recuerdos aversivos. Esto demuestra que un tratamiento dirigido al NPSR con agonistas de molécula pequeña se puede utilizar para tratar eficazmente la ansiedad y trastornos relacionados con la ansiedad como el trastorno de estrés postraumático (TEPT).

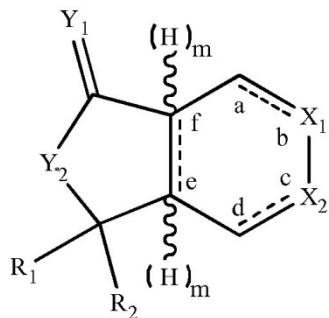
30 Otros estudios han elucidado el papel del NPS en el aprendizaje y la memoria (Meis y colaboradores (6)). Con el fin de aclarar la alteración selectiva de la recuperación de la memoria del miedo contextual en comparación con la recuperación de la memoria del miedo inducido por estímulos condicionados, el NPS se inyectó en la amígdala basolateral (ABL) y se evaluó el porcentaje de comportamientos de bloqueo. Las inyecciones de NPS (0,1 nM) 35 redujeron significativamente los recuerdos de miedo contextual cuando los animales se colocaron en el entorno aversivo después del entrenamiento, pero no los recuerdos de miedo inducido por estímulos condicionados pavlovianos, cuando después de un tono se aplicaba una descarga eléctrica. No se observó actividad ansiolítica a esta baja dosis de NPS, lo que sugiere que la mejorada acción ansiolítica o de locomoción no era responsable de la reducción de los eventos de bloqueo contextual.

40 La capacidad de bloquear la conversión del miedo contextual en recuerdos a largo plazo, pero no los recuerdos inducidos por estímulos condicionados indica un papel específico para los tratamientos farmacológicos con NPS en la consolidación de la memoria. Las moléculas proporcionadas en la presente memoria pueden ser útiles en el tratamiento de la ansiedad inducida contextualmente, incluyendo varias fobias.

Moléculas antagonistas de NPSR

45 En la presente memoria se proporcionan antagonistas de NPSR que son útiles como sondas de molécula pequeña para la caracterización farmacológica de receptores de NPS y como agentes terapéuticos para afecciones moduladas por NPSR. Las moléculas antagonistas tal como se proporcionan en la presente memoria se pueden usar para aliviar afecciones causadas o agravadas por la unión del NPS al receptor NPSR. En algunos modos de realización, un antagonista de NPSR tal como se proporciona en la presente memoria tiene una actividad de unión 50 con una K_e inferior a 200 nM. En ciertos modos de realización, un antagonista de NPSR tiene una actividad de unión con una K_e inferior a 100 nM.

Se entiende que las estructuras proporcionadas en la presente memoria incluyen todos los estereoisómeros, isómeros más y menos, diastereoisómeros, enantiómeros de los diastereoisómeros y confórmeros de las moléculas proporcionadas. En modos de realización, se proporciona un antagonista del receptor de neuropéptido S que comprende un compuesto de estructura (I):

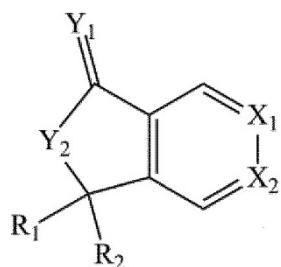


(I)

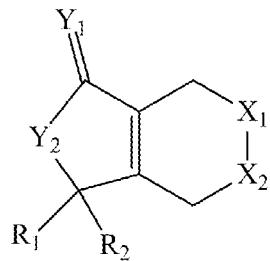
donde las líneas discontinuas denotan un enlace saturado o insaturado, con la condición de que, o bien todas las líneas discontinuas denotan un enlace insaturado, o sólo la línea discontinua entre e y f es un enlace insaturado o ninguna de las líneas discontinuas denotan un enlace insaturado; X_1 es CH, CH_2 , N o $N-R_3$ y X_2 es CH cuando X_1 es N, X_2 es CH_2 cuando X_1 es $N-R_3$, X_2 es N cuando X_1 es CH y X_2 es $N-R_3$ cuando X_1 es CH_2 ; m es 0 o 1; y las líneas onduladas representan enlaces conectados a átomos de carbono que tienen configuración *cis* o *trans*. Y_1 es O o S e Y_2 es O, N o CH_2 . Los sustituyentes para R_1 , R_2 y R_3 se describen a continuación. Los compuestos 1,1-difenil-furo[3,4-c]piridin-(1H)-3-ona, 3,3-difenil-furo[3,4-c]piridin-1(3H)-ona y 3,3-di-(4-hidroxifenil)-furo[3,4-c]piridin-1-(3H)ona quedan excluidos.

- 5 En algunos modos de realización, los antagonistas de NPSR proporcionados en la presente memoria se seleccionan del grupo que consiste en las fórmulas estructurales (1), (2), (3), (4) y (5). En la fórmula (1), X_1 es uno de CH y N y X_2 es el otro de CH y N. En las fórmulas (2), (3), (4) y (5), X_1 es uno de CH_2 y $N-R_3$ y X_2 es el otro de CH_2 y $N-R_3$.
- 10

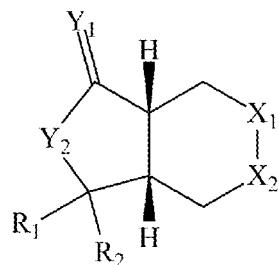
(1)



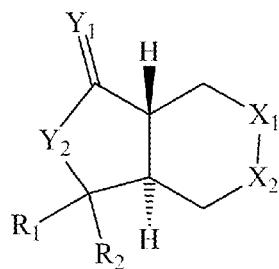
(2)



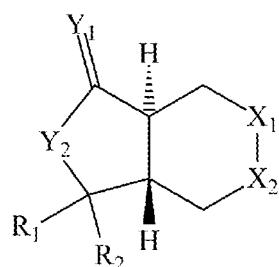
(3)



(4)

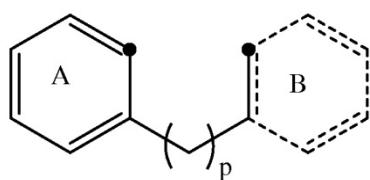


(5)



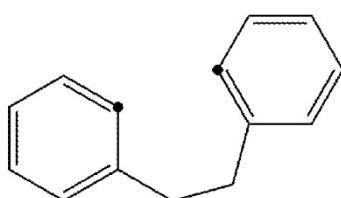
donde Y_1 es O o S e Y_2 es O, N o CH_2 .

En modos de realización, R_1 y R_2 son, conjuntamente, la estructura (II):

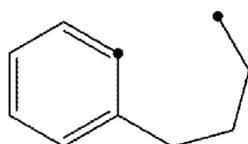


donde p es 0 o 2 si el anillo B está presente y p es 2 si el anillo B no está presente. En una representación alternativa, R_1 y R_2 son conjuntamente una de las siguientes estructuras (los carbonos que forman el enlace aparecen en negrita):

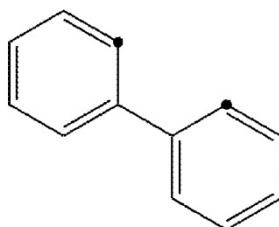
(1a)



(1b)



(1c)



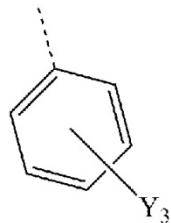
5

o

R_1 y R_2 también pueden ser cada uno, independientemente, alcohol metílico, fenilo, alquilo C₁₋₈ de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo C₆₋₁₀ o heterociclo, arilo sustituido, tiofeno o furano.

En algunos modos de realización, R_1 y R_2 son cada uno, independientemente, arilo que tiene halógenos en la posición 3 y 4 de forma independiente, arilo que tiene un grupo alcoxi, metoxi, etoxi, benciloxi o hidroxilo en las posiciones 2 y 3 de forma independiente, arilo que tiene un grupo trifluorometilo en la posición 4, o una de las siguientes estructuras:

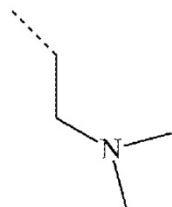
(1d)



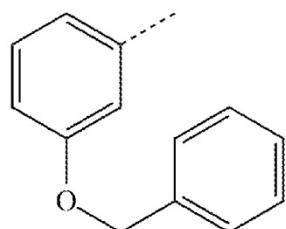
donde Y_3 puede estar en cualquier posición del anillo y comprende H, halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ o CF₃.

En diversos modos de realización, R₁ y R₂ son independientemente una de las siguientes estructuras;

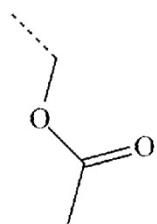
(1e)



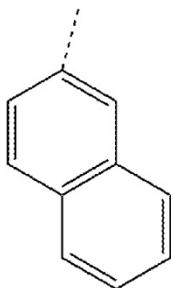
(1f)



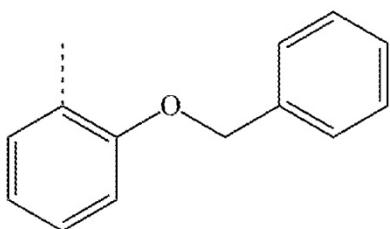
(1g)



(1h)

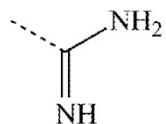


(1i)

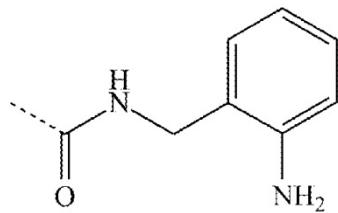


R₃ es una de las siguientes estructuras:

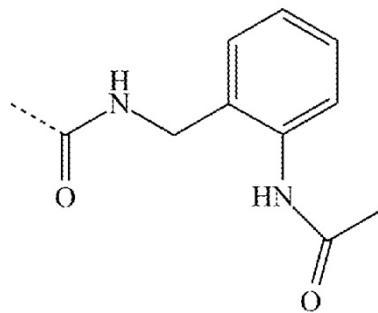
(2a)



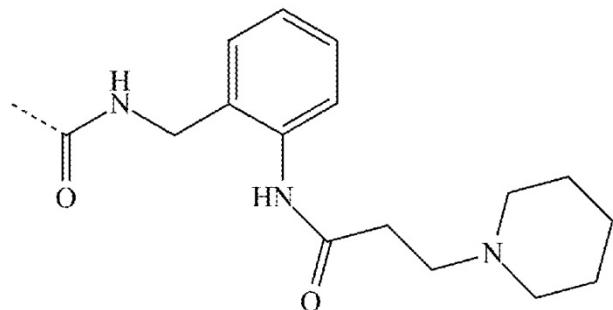
(2b)



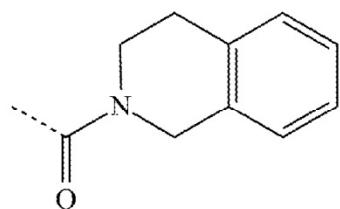
(2c)



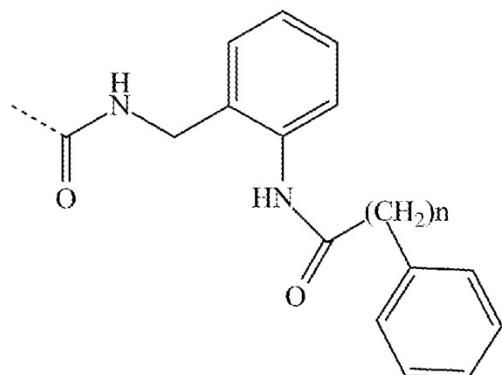
(2d)



(2e)

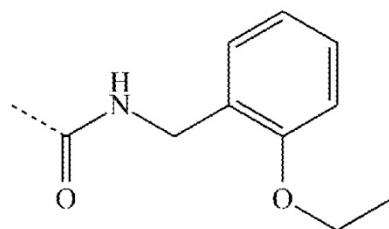


(2f)

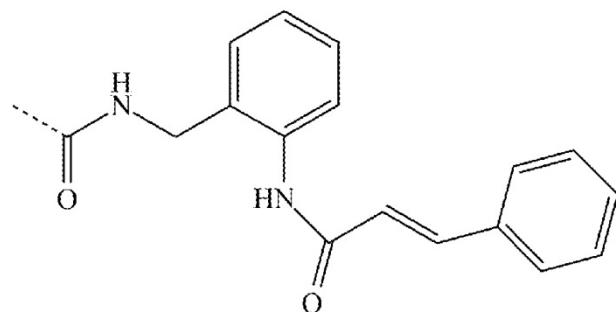


donde n = 0 a 3

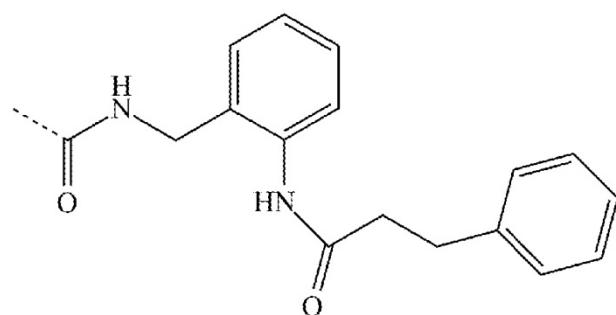
(2g)



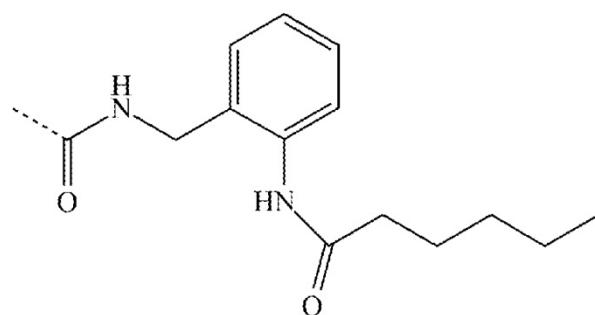
(2h)



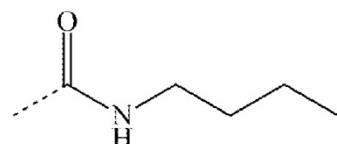
(2i)



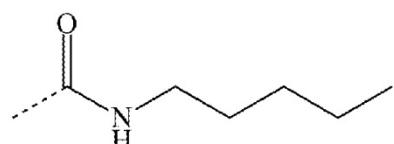
(2j)



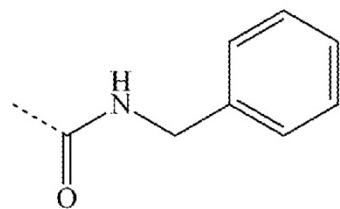
(2k)



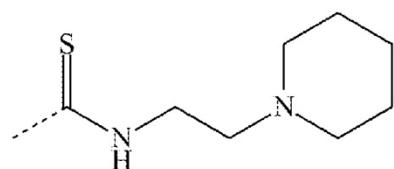
(2l)



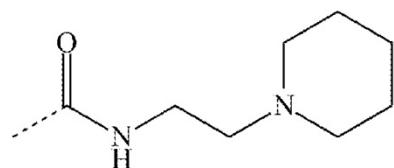
(2m)



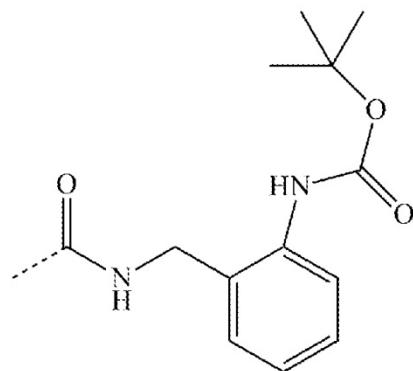
(2n)



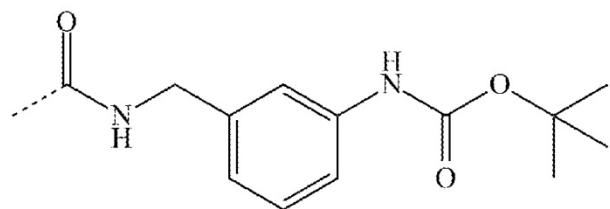
(2o)



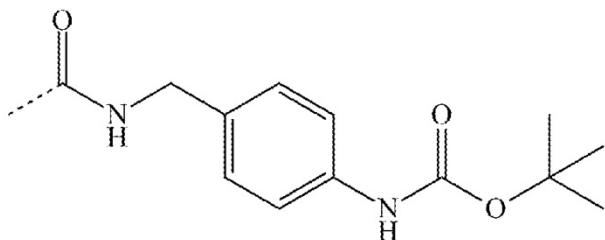
(2p)



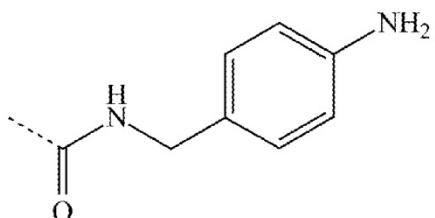
(2q)



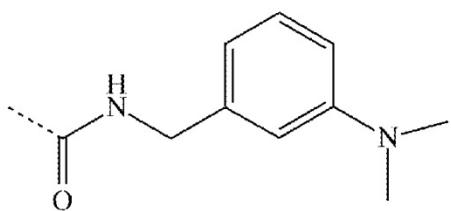
(2r)



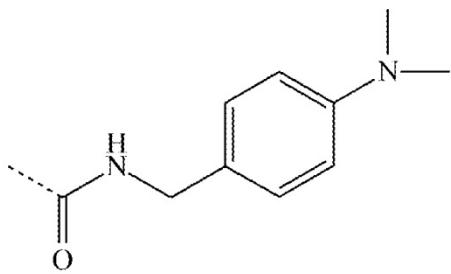
(2s)



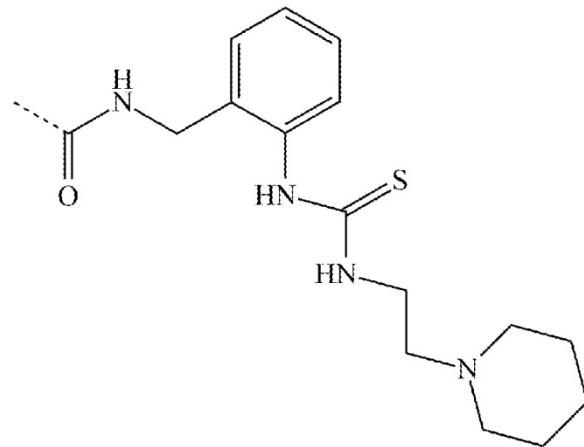
(2t)



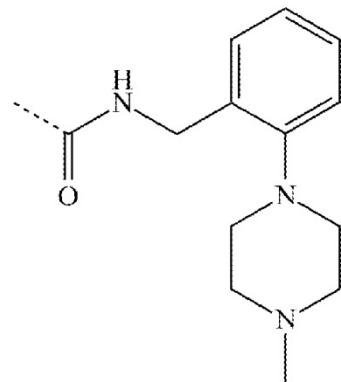
(2u)



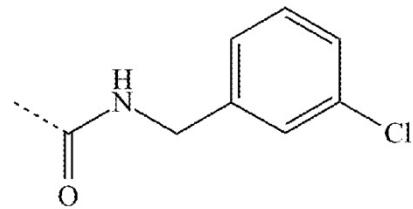
(2v)



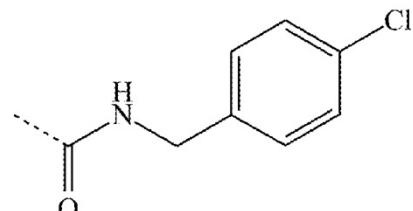
(2w)



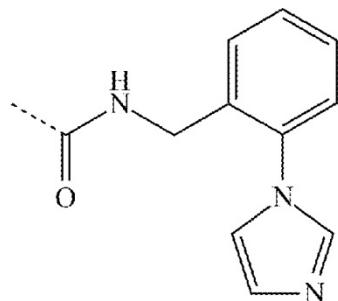
(2x)



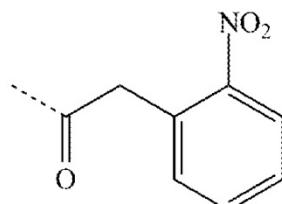
(2y)



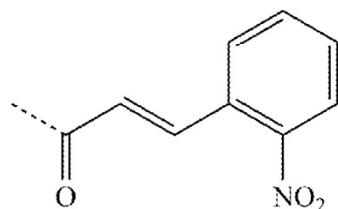
(2z)



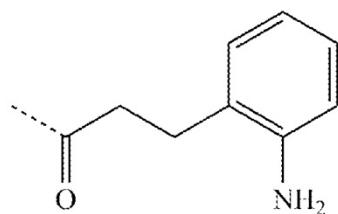
(3a)



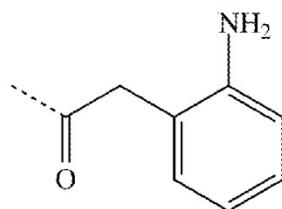
(3b)



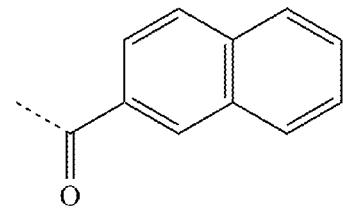
(3c)



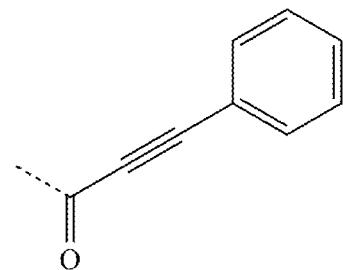
(3d)



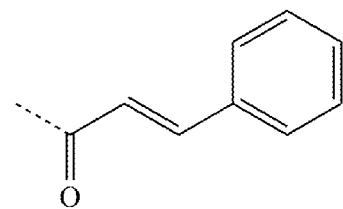
(3e)



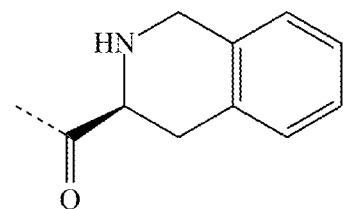
(3f)



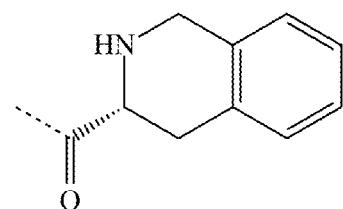
(3g)



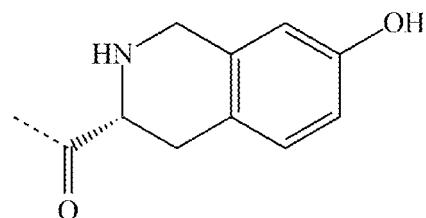
(3h)



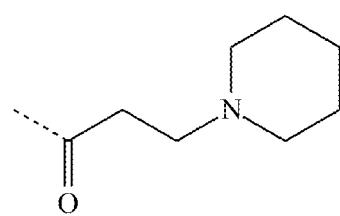
(3i)



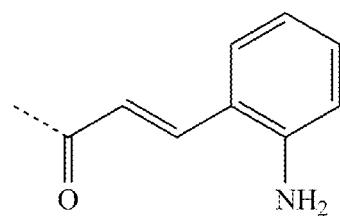
(3j)



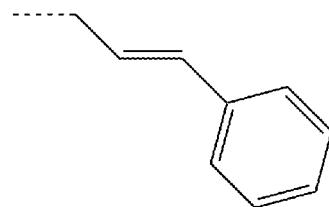
(3k)



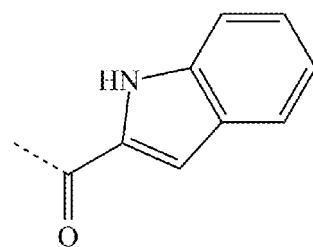
(3l)



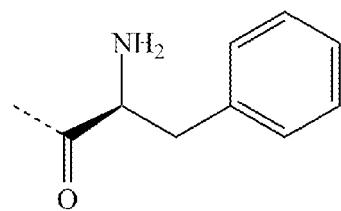
(3m)



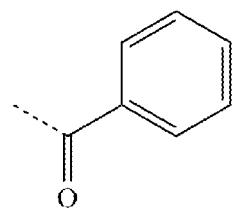
(3n)



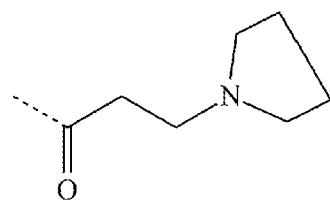
(3o)



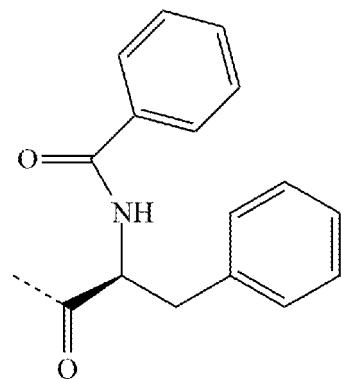
(3p)



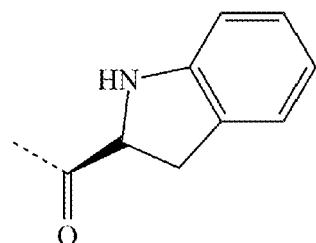
(3q)



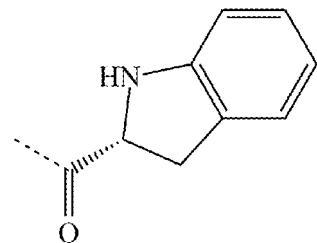
(3r)



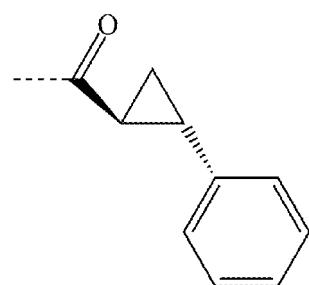
(3s)



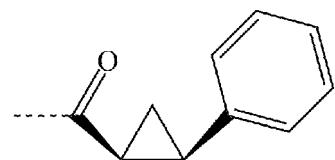
(3t)



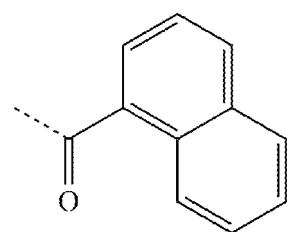
(3u)



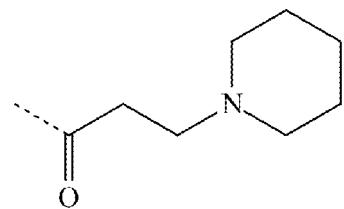
(3v)



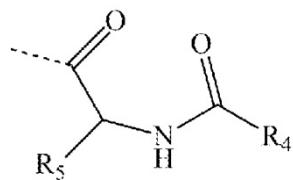
(3w)



(3x)



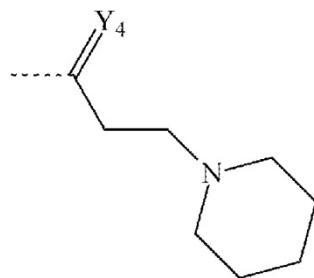
(3y)



donde R₅ es alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, arilo sustituido, tiofeno sustituido, furano, pirrol, una cadena lateral de aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácido no natural seleccionado del grupo que consiste en norleucina, ciclohexilalanina, homociclohexilalanina, ciclohexilglicina, ácido

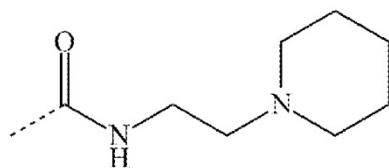
- 5 2-amino isobutírico, 3-ciclopentilalanina, norvalina y homofenilalanina; y R₄ es alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, arilo sustituido, tiofeno sustituido, furano, pirrol o H; o

(3z)

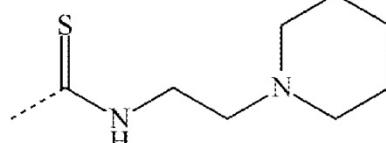


donde Y₄ puede ser O o S.

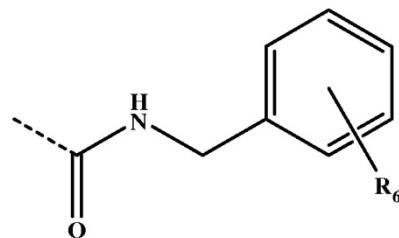
- 10 En modos de realización, los sustituyentes para R₃ se pueden representar de la siguiente forma: -C(=NH)NH₂, -CONH(CH₂)₃CH₃, -CONH(CH₂)₄CH₃,



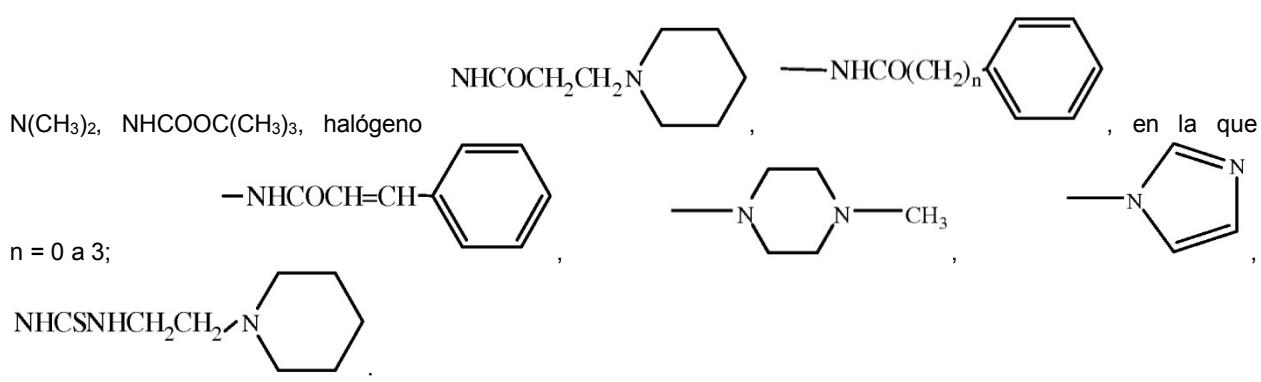
,



o



donde R₆ puede estar en cualquier posición del anillo y es H, NH₂, NHCOCH₃, -OCH₂CH₃, NHCO(CH₂)₄CH₃,



o una de las estructuras anteriores identificadas como (3a) a (3z). En modos de realización, el sustituyente para R₆ puede estar en la posición *ortho* o *para* del anillo.

Tal como se utiliza en toda esta divulgación, los términos "grupo alquilo" o "radical alquilo" abarcan todos los isómeros estructurales de los mismos, tales como grupos y restos alquilo lineales, ramificados y cíclicos. A menos que se establezca de otro modo, todos los grupos alquilo descritos en la presente memoria pueden tener de 1 a 8 átomos de carbono, incluyendo todos los valores y subintervalos específicos entre los mismos, tales como 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono.

El grupo alquenilo o el grupo alquinilo pueden tener uno o más dobles o triples enlaces, respectivamente. Como se apreciará fácilmente, cuando un grupo alquenilo o alquinilo está unido a un heteroátomo, no se forma un doble o triple enlace con el átomo de carbono unido directamente al heteroátomo.

El grupo arilo es un grupo arilo de hidrocarburo, tal como un grupo fenilo, naftilo, fenantrilo o antracenilo, que puede tener uno o más sustituyentes del grupo alquilo C₁₋₄.

Los compuestos que se denominan fórmulas estructurales (1) y (2) se pueden sintetizar de acuerdo con la secuencia de reacción general descrita en la Figura 1. La desprotonación de 4-diisopropilamidopiridina con una base adecuada que tiene una pKa apropiada de más de 30 tal como la diisopropilamida de litio en éter dietílico, dará un anión que se condensa a continuación con una cetona apropiadamente sustituida tal como 1-(4-fluorofenil)-3-metilbutan-1-ona para proporcionar un intermedio apropiadamente sustituido tal como 3-[1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-metilbutil]-N,N-diisopropilpiridina-4-carboxamida. El intermedio se trata después con un ácido para inducir la ciclación que proporciona compuestos sustituidos tal como 3-(4-fluorofenil)-3-isobutilfuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. La [3,4-c]piridin-1(3H)-ona y los compuestos análogos resultantes se pueden reducir por tratamiento con un equivalente de ácido, un metal tal como óxido de platino e hidrógeno a una presión entre 10 y 40 psi para proporcionar los compuestos mostrados en la fórmula estructural (2).

En particular, los compuestos que se denominan fórmula estructural (3) se obtienen mediante reducción adicional de la 4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona apropiadamente sustituida con boruro de níquel para dar la configuración *cis* como se demuestra para los compuestos a los que hace referencia la fórmula estructural (3) que incluye R06039-211. La epimerización de la configuración *cis* en las posiciones 3,7 a la configuración *trans* en las posiciones 3,7 se puede lograr mediante el uso de una base tal como metóxido de sodio en un disolvente aprótico o prótico para proporcionar los compuestos referidos en las fórmulas estructurales (4) y (5) que incluye R060039-212. La condensación de ácidos carboxílicos apropiadamente sustituidos con las fórmulas estructurales (2) a (5) en donde R₃ = H usando un reactivo de acoplamiento tal como BOP y una base no nucleófila tal como trietilamina, da los compuestos diana representados por las fórmulas estructurales (2b) a (3l).

Los compuestos que se denominan fórmulas estructurales (1) a (5) con N y N-R₃ en la posición X se pueden sintetizar de una manera análoga a la descrita para las fórmulas estructurales (1) a (5) con la excepción de que la síntesis emplea 3-diisopropilamidopiridina en lugar de 4-diisopropilamidopiridina como material de partida. El resto de las condiciones de reacción son análogas.

El compuesto (2a) se prepara mediante tratamiento de 3-fenil-3-isobutil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona con 1,3-bis-terc-butoxicarbonil-2-metil-2-tiopseudourea y cloruro de mercurio en DMF y trietilamina a 50 °C durante 20 horas.

Tal como se proporciona en la presente memoria, los análogos alternativamente sustituidos de 4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-onas se preparan usando óxido de platino, hidrógeno y un equivalente de ácido fuerte. Esta reducción se ha optimizado para proporcionar sólo los derivados tetrahidro y no los análogos totalmente reducidos. Se proporciona además un procedimiento de alto rendimiento utilizando boruro de níquel para la reducción y bases de alcóxido para la epimerización que en algunos modos de realización se utiliza para preparar 4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-onas alternativamente sustituidas y (*trans* y *cis*) (3a,7a)-1-oxo-3,3-disustituido-hexahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamidas alternativamente sustituidas.

Formulación y administración

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable mediante la protonación de las aminas con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados conocidos por los expertos en la técnica incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ácido clorhídrico, yodhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, acético, fumárico, tartárico y fórmico.

Las sales de los compuestos proporcionados en la presente memoria y los intermedios de los mismos se pueden exemplificar con sales metálicas, sales de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos, o similares. Ejemplos adecuados de la sal metálica incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio, sales de magnesio y sales de bario; sales de aluminio; y similares. Ejemplos adecuados de la sal con una base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

Ejemplos adecuados de la sal con un ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Ejemplos adecuados de la sal con un ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Ejemplos adecuados de la sal con un aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares, y ejemplos adecuados de la sal con un aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Las sales pueden ser farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, cuando el compuesto tiene un grupo funcional ácido, se puede hacer mención a sales inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio, sales de potasio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio, sales de magnesio, sales de bario, etc.) y similares, sales de amonio, y similares; cuando el compuesto tiene un grupo funcional básico, se puede hacer mención a sales con ácidos inorgánicos tales como ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, o sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Cuando el compuesto tiene un grupo funcional ácido, se puede hacer mención a sales inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio, sales de potasio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio, sales de magnesio, sales de bario, etc.) y similares, sales de amonio, y similares; cuando el compuesto tiene un grupo funcional básico, se puede hacer mención a sales con ácidos inorgánicos tales como ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, o sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Los compuestos tal como se proporcionan en la presente memoria pueden ser tanto hidratos como no hidratos. El hidrato se puede exemplificar con un hemihidrato, un monohidrato, un 1,5-hidrato, un dihidrato o similares.

Si es necesario, un compuesto tal como se proporciona en la presente memoria se puede obtener como un isómero R o un isómero S deseado, mediante el uso de un procedimiento conocido *per se*, tal como síntesis asimétrica, resolución óptica o similares.

Un profármaco de un compuesto proporcionado en la presente memoria se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto divulgado por una reacción *in vivo* de una enzima, ácido gástrico o similar en condiciones fisiológicas, es decir, un compuesto que cambia al compuesto divulgado mediante oxidación, reducción, hidrólisis enzimáticas o similar, o un compuesto que cambia a un compuesto proporcionado en la presente memoria mediante hidrólisis por ácido gástrico o similar.

El profármaco de un compuesto proporcionado en la presente memoria se puede exemplificar con un compuesto resultante de la acilación, alquilación o fosforilación del grupo amino del compuesto divulgado [por ejemplo, un compuesto en el que el grupo amino del compuesto divulgado está en forma de eicosanoilo, alanilo, pentilaminocarbonilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilo, tetrahidrofurano, pirrolidilmetilo, pivaloiloximetilo, terc-butilo o similares]; un compuesto resultante de la acilación, alquilación, fosforilación o boración del grupo hidroxí del compuesto divulgado [por ejemplo, un compuesto en el que el grupo hidroxí del compuesto divulgado está en forma de acetilo, palmitoilo, propanoilo, pivaloilo, succinilo, fumarilo, alanilo, dimetilaminometilcarbonilo o similares]; un compuesto resultante de la esterificación o amidación del grupo carboxi del compuesto divulgado [por ejemplo, un compuesto en el que el grupo carboxi del compuesto divulgado está en forma de éster de étilo, éster de fenilo, éster de carboximetilo, éster de dimetilaminometilo, éster de pivaloiloximetilo, éster de etoxicarboniloxietilo, éster de ftalidilo, éster de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, éster de ciclohexiloxicarboniletilo, metilamida o similares]; o similares. Estos compuestos se pueden producir a partir de compuestos proporcionados en la presente memoria por procedimientos conocidos *per se* en la técnica. El profármaco de un compuesto proporcionado en la presente memoria también puede ser un compuesto que cambia

al compuesto proporcionado en la presente memoria en condiciones fisiológicas.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria son antagonistas del NPS que son selectivos para el receptor de NPS con la actividad que se indicó anteriormente. Ke indica la concentración molar requerida para alcanzar la CI50. En algunos modos de realización, la Ke es de 500 nM o menos. En ciertos modos de realización, ese antagonista de NPSR es selectivo para NPS, impidiendo la unión de NPS y NPSR.

5 La administración de una cantidad eficaz de un antagonista de NPSR tal como se proporciona a un sujeto que lo necesite permite que se una al receptor de NPS y produzca un efecto terapéutico. El sujeto puede ser un humano u otro mamífero y también puede ser un pájaro, reptil, pez o anfibio.

10 El efecto terapéutico puede incluir la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección atribuibles a la unión de un agonista a un NPSR. Tales enfermedades o afecciones incluyen, a modo de ejemplo no limitante, el abuso de sustancias, la recaída en el abuso de sustancias, trastornos de pánico, fobias, trastorno de estrés postraumático y trastornos del sueño incluida la narcolepsia. El abuso de sustancias puede incluir, sin limitación, la adicción a los opiáceos, la adicción a la cocaína, la adicción a la nicotina y la adicción al alcohol.

15 15 En ciertos modos de realización, el antagonista de NPSR tal como se proporciona en la presente memoria se utiliza para la fabricación de un agente profiláctico y/o terapéutico para al menos una enfermedad o afección atribuibles a la unión de un agonista a un receptor del neuropéptido S, incluyendo, sin limitación, el abuso de sustancias, la recaída en el abuso de sustancias, trastornos de pánico, fobias, trastorno de estrés postraumático y trastornos del sueño incluida la narcolepsia.

20 20 Los antagonistas de NPSR proporcionados en la presente memoria se pueden administrar mediante una variedad de procedimientos. Por lo tanto, aquellos productos que son activos por vía oral se pueden administrar en soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, incluyendo comprimidos sublinguales e intrabucales, cápsulas de gelatina blanda, incluyendo soluciones usadas en cápsulas de gelatina blanda, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, píldoras, cápsulas, pastillas, trociscos, comprimidos, jarabes o elixires y similares. Los productos de los compuestos de la presente memoria activos por administración parenteral se pueden administrar por inyección depot, implantes incluyendo Silastic™ e implantes biodegradables, parches cutáneos, cremas para la piel, aerosoles, trociscos, bolos, supositorios o inyecciones intramusculares e intravenosas.

25 30 35 Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Los comprimidos que contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como esteárate de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como gliceril monoestearato o gliceril diesteárate solo o con una cera.

40 40 Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

45 50 55 Las suspensiones acuosas de los compuestos de la presente memoria contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes tales como una fosfátida natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, esteárate de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitol) o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones oftálmicas, tal como se conocen en la técnica, se ajustarán para la presión osmótica.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol

cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos dispersables y gránulos de los compuestos de la presente memoria adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua se pueden formular a partir de los ingredientes activos

mezclando con un agente dispersante, de suspensión y/o humectante, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya divulgados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

La composición farmacéutica de los compuestos de la presente memoria también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas naturales tales como goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidas naturales tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un agente demulcente, un agente conservante, un agente aromatizante o un agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la presente memoria pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados, que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua y la solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables también se pueden usar ácidos grasos tales como el ácido oleico. La esterilización se puede realizar por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica tales como, por ejemplo, por filtración aséptica o irradiación.

Las formulaciones acuosas (es decir, emulsiones de aceite en agua, jarabes, elixires y preparaciones inyectables) se pueden formular para conseguir el pH de estabilidad óptima. La determinación del pH óptimo se puede llevar a cabo por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. También se pueden usar tampones adecuados para mantener el pH de la formulación.

El contenido de los compuestos de la presente memoria en la composición farmacéutica puede variar dependiendo de la forma de preparación, pero el contenido puede ser de aproximadamente 0,01 a 100 % en peso, de aproximadamente 0,1 a 50 % en peso, y de 0,5 a 20 % en peso, de la composición farmacéutica total.

El contenido del vehículo farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica puede variar dependiendo de la forma de preparación, pero el contenido puede ser de aproximadamente 1 a 99,99 % en peso, incluyendo todos los intervalos intermedios, de la composición farmacéutica total.

Los compuestos de la presente memoria también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se funda en el recto liberando el fármaco. Ejemplos no limitantes de tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

También se pueden administrar por vía intranasal, intraocular, intravaginal e intrarrectal incluyendo supositorios, insuflación, polvos y formulaciones de aerosol.

Los productos de los compuestos de la presente memoria que se administran preferentemente por vía tópica se pueden administrar como barras aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, pomadas, pastas, jaleas, pinturas, polvos y aerosoles.

Los compuestos de la presente memoria se pueden administrar a cualquier mamífero de sangre caliente tales como seres humanos, animales domésticos y animales de granja. Los animales domésticos incluyen perros, gatos, pájaros, etc. Los animales de granja incluyen vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.

La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo de la enfermedad que se esté tratando, de la especie de mamífero y del modo particular de administración.

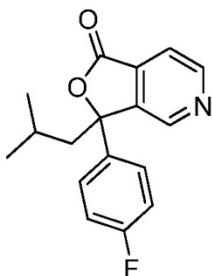
- Una cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar por experimentación de rutina y por analogía con las cantidades usadas para tratar los mismos estados de enfermedad con compuestos esteroideos análogos. Por ejemplo, una dosis unitaria del esteroide puede contener preferentemente entre 0,1 miligramos y 1 gramo del principio activo. Una dosis unitaria puede estar comprendida entre 0,001 y 0,5 gramos. Se entenderá, sin embargo,
- 5 que el nivel de dosis específico para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del individuo que está siendo tratado; el tiempo y la vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se hayan administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad concreta que se esté tratando, como es bien conocido por los expertos en la técnica.
- 10 Los modos de realización se pueden poner en práctica de otras formas específicas. Los modos de realización descritos únicamente se deben considerar como ilustrativos y no restrictivos, a todos los respectos. Por lo tanto, el alcance de la invención viene indicado por las reivindicaciones adjuntas y no por la descripción anterior. Todos los cambios que entran dentro del significado y el rango de equivalencia de las reivindicaciones quedarán incluidos en su alcance.
- 15 Los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden obtener de acuerdo con los procedimientos descritos en las Figuras 1 y 2 y en los ejemplos siguientes.

Ejemplos

Síntesis

Ejemplo 1: síntesis completa de R06039-455

- 20 1-(4-Fluorofenil)-3-metilbutan-1-ona. A una solución de 4-fluoro-benzonitrilo (6 g, 49,5 mmol) en éter dietílico (200 ml) se añadió *i*-BuMgCl (solución 1 M en THF) y la mezcla de reacción se calentó a refluo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de H₂SO₄ 6 N (60 ml) y hielo (500 ml), después se agitó a 0 °C durante 30 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (80 g, SiO₂, 0 a 40 % de éter dietílico/diclorometano 1:1 en hexano) para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-3-metilbutan-1-ona como un aceite incoloro (3,72 g, 42 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1,00 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 2,29 (dt, *J* = 13,47, 6,64 Hz, 1 H), 2,81 (d, *J* = 6,78 Hz, 2 H), 7,06 - 7,19 (m, 2 H), 7,94 - 8,02 (m, 2 H); MS *m/z* 172 (Dímero-OH)⁺⁺.
- 25

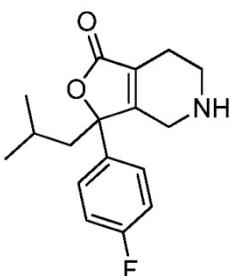


- 30 Fórmula química: C₁₇H₁₆FNO₂

Peso molecular: 285,31

Compuesto 1

- 35 3-(4-Fluorofenil)-3-isobutylfuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. A una solución de 4-diisopropilamidopiridina (3,2 g, 15,54 mmol) en éter dietílico anhídrico (160 ml) a -78 °C se le añadió una solución 1 M de LDA en éter dietílico (23,27 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. Se añadió una solución de 1-(4-fluorofenil)-3-metilbutan-1-ona (3,5 g, 19,42 mmol) en éter dietílico anhídrico (5 ml) gota a gota, y la reacción resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La mezcla en bruto se agitó con HCl 6 N (50 ml) durante 12 horas, después se enfrió a 0 °C. Se añadió hidróxido de sodio (15 g, 37,5 mmol) en 3 porciones, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (40 g, SiO₂, 0 al 40 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 3-(4-fluorofenil)-3-isobutylfuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (296 mg, 7 %) como un sólido de color blanquecino. RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,80 - 0,91 (m, 6 H), 1,54 - 1,66 (m, 1 H), 2,06 (dd, *J* = 14,88, 6,97 Hz, 1 H), 2,48 (dd, *J* = 15,07, 5,27 Hz, 1 H), 7,04 - 7,14 (m, 2 H), 7,46 - 7,56 (m, 2 H), 7,77 (dd, *J* = 5,09, 0,94 Hz, 1 H), 8,85 (d, *J* = 4,90 Hz, 1 H), 9,01 (s, 1 H); MS *m/z* 286 (M+H)⁺.
- 40
- 45

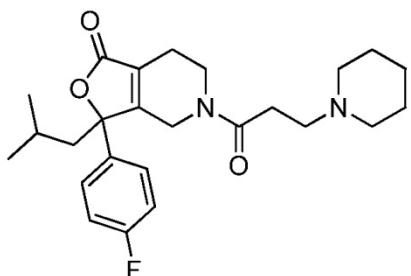


Fórmula química: C₁₇H₂₀FNO₂

Peso molecular: 289,34

Compuesto 2

- 5 3-(4-Fluorofenil)-3-isobutil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. A una solución de 3-(4-fluorofenil)-3-isobutilfuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (296 mg, 1,04 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se añadió HCl 1 N en éter dietílico. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min., después se filtró y la sal hidrocloruro precipitada se secó por alto vacío durante 1 hora. El precipitado se volvió a disolver en etanol (10 ml), se añadió PtO₂ (40 mg) y la mezcla de reacción se hidrogenó a 40 psi durante 30 min. La mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (50 ml) y se agitó con solución saturada de NaHCO₃ durante 20 min., después se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (4 g, SiO₂, 0 a 2,5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 3-(4-fluorofenil)-3-isobutil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (160 mg, 53 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 0,83 - 0,98 (m, 6 H), 1,56 (s. a., 1 H), 1,65 (ddd, J = 13,37, 6,59, 5,27 Hz, 1 H), 1,72 - 1,81 (m, 1 H), 2,15 - 2,38 (m, 3 H), 2,84 - 3,05 (m, 2 H), 3,34 - 3,50 (m, 1 H), 3,58 - 3,73 (m, 1 H), 7,00 - 7,12 (m, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H); MS m/z 290 (M+H)⁺, 288 (M-H)⁻.

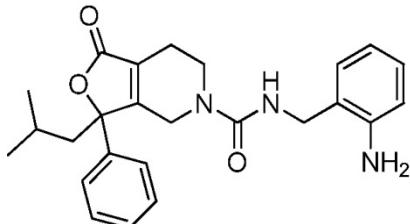


Fórmula química: C₂₅H₃₃FN₂O₃

Peso molecular: 428,54

R06039-455

- 20 3-(4-Fluorofenil)-3-isobutyl-5-(3-(piperidin-1-yl)propanoyl)-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. El procedimiento descrito para R06039-421 se empleó para convertir el ácido 3-(piperidin-1-yl)propanoico (174 mg, 1,106 mmol) y la 3-(4-fluorofenil)-3-isobutyl-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (160 mg, 0,553 mmol) en 3-(4-fluorofenil)-3-isobutyl-5-(3-(piperidin-1-yl)propanoyl)-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (64 mg, 27 %). El producto deseado se purificó por cromatografía en columna (12 g, SiO₂, 0 a 2,5 % de metanol en diclorometano) y HPLC semi-preparativa. RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 0,80 - 0,99 (m, 6 H), 1,56 - 1,71 (m, 7 H), 1,78 (dd, J = 14,51, 7,35 Hz, 1 H), 2,27 (dd, J = 14,69, 4,90 Hz, 1 H), 2,37 - 2,59 (m, 6 H), 2,62 - 2,83 (m, 5 H), 3,41 (dt, J = 13,37, 6,50 Hz, 1 H), 3,66 - 3,79 (m, 1 H), 3,96 (d, J = 19,59 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 19,59 Hz, 1 H), 7,01 - 7,15 (m, 2 H), 7,28 - 7,38 (m, 2 H); RMN de ¹⁹F (282 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: -113,6; MS m/z 429 (M+H)⁺; HPLC > 96,8 % (AUC), t_R = 26,24 min (5 a 66 % de CH₃CN durante 30 min).

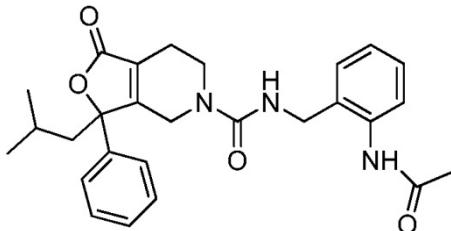
Ejemplo 2

Fórmula química: C₂₅H₂₉N₃O₃

Peso molecular: 419,52

5 R06039-275

N-(2-Aminobencil)-3-isobutil-1-oxo-3-fenil-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. A una solución enfriada con hielo de trifosgeno (36 mg, 0,123 mmol) y trietilamina (75 mg, 0,737 mmol) en THF anhídrico (15 ml) se añadió 2-(aminometil)fenilcarbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,369 mmol) en THF anhídrico (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, después se calentó a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se volvió a disolver en diclorometano anhídrico (15 ml), se añadió una solución de 3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (100 mg, 0,369 mmol) (preparada de acuerdo con los procedimientos descritos para 3-(4-fluorofenil)-3-isobutil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona, Esquema 1) en diclorometano anhídrico (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (12 g, SiO₂, 0 a 30 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 2-((3-isobutil-1-oxo-3-fenil-1,3,4,5,6,7-hexahidrofuro[3,4-c]piridin-5-carboxamido)methyl)fenilcarbamato de *terc*-butilo como un aceite incoloro (68 mg, rendimiento del 21 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 0,78 - 0,97 (m, 6 H), 1,50 - 1,55 (m, 9 H), 1,55 - 1,69 (m, 1 H), 1,77 (dd, J = 14,51, 7,35 Hz, 1 H), 2,22 - 2,42 (m, 3 H), 3,12 - 3,46 (m, 1 H), 3,50 - 3,63 (m, 1 H), 3,88 (d, J = 18,84 Hz, 1 H), 3,89 - 3,90 (m, 1 H), 4,25 - 4,36 (m, 2 H), 4,44 (d, J = 18,84 Hz, 1 H), 5,78 (d, J = 5,65 Hz, 1 H), 7,01 (dd, J = 7,54, 1,13 Hz, 1 H), 7,14 - 7,26 (m, 2 H), 7,26 - 7,42 (m, 4 H), 7,69 (d, J = 8,29 Hz, 1 H), 8,46 - 8,57 (m, 1 H); MS m/z 542 (M+Na)⁺, 518 (M-H)⁻.

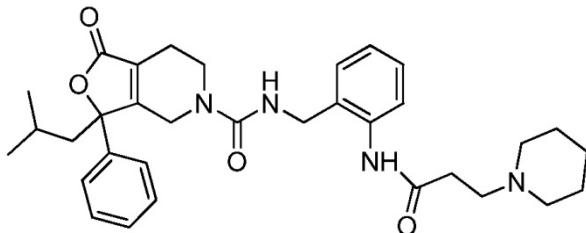
Ejemplo 3

Fórmula química: C₂₇H₃₁N₃O₄

Peso molecular: 461,55

25 R06039-409

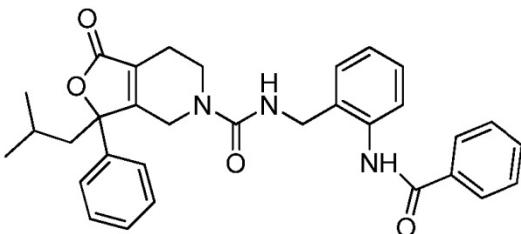
3-Isobutil-1-oxo-3-fenil-N-(2-(3-(piperidin-1-il)propanamido)bencil)-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. El procedimiento descrito para R06039-409 se empleó para convertir el cloruro de 3-(piperidin-1-il)propanoilo (35 mg, 0,059 mmol) en 3-isobutil-1-oxo-3-fenil-N-(2-(3-(piperidin-1-il)propanamido)bencil)-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida (34 mg, 71 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,74 - 0,91 (m, 6 H), 1,30 - 1,55 (m, 8 H), 1,80 - 1,97 (m, 1 H), 2,16 - 2,41 (m, 10 H), 2,57 (t, J = 6,59 Hz, 1 H), 2,78 - 3,13 (m, 1 H), 3,55 - 3,77 (m, 1 H), 3,80 - 3,99 (m, 1 H), 4,23 (d, J = 5,65 Hz, 2 H), 4,37 - 4,57 (m, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,20 (dd, J = 4,90, 2,26 Hz, 1 H), 7,28 - 7,54 (m, 6 H), 7,68 (s, 1 H), 10,09 (s, 1 H); MS m/z 559 (M+H)⁺, 558 (M-H)⁻.

Ejemplo 4Fórmula química: C₃₃H₄₂N₄O₄

Peso molecular: 558,71

5 **R06039-410**

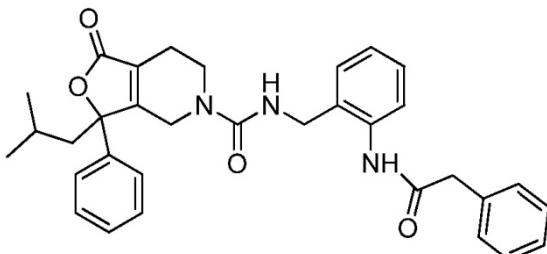
3-Isobutil-1-oxo-3-fenil-N-(2-(3-(piperidin-1-il)propanamido)bencil)-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. El procedimiento descrito para R06039-409 se empleó para convertir el cloruro de 3-(piperidin-1-il)propanoilo (35 mg, 0,059 mmol) en 3-isobutil-1-oxo-3-fenil-N-(2-(3-(piperidin-1-il)propanamido)bencil)-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida (34 mg, 71 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,74 - 0,91 (m, 6 H), 1,30 - 1,55 (m, 8 H), 1,80 - 1,97 (m, 1 H), 2,16 - 2,41 (m, 10 H), 2,57 (t, J = 6,59 Hz, 1 H), 2,78 - 3,13 (m, 1 H), 3,55 - 3,77 (m, 1 H), 3,80 - 3,99 (m, 1 H), 4,23 (d, J = 5,65 Hz, 2 H), 4,37 - 4,57 (m, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,20 (dd, J = 4,90, 2,26 Hz, 1 H), 7,28 - 7,54 (m, 6 H), 7,68 (s, 1 H), 10,09 (s, 1 H); MS m/z 559 (M+H)⁺, 558 (M-H)⁻.

Ejemplo 515 Fórmula química: C₃₂H₃₃N₃O₄

Peso molecular: 523,62

R06039-412

N-(2-Benzamidobencil)-3-isobutyl-1-oxo-3-fenil-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. El procedimiento descrito para R06039-409 se empleó para convertir el cloruro de benzoilo (18 mg, 0,13 mmol) en N-(2-benzamidobencil)-3-isobutyl-1-oxo-3-fenil-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida (24 mg, 39 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 0,81 - 0,96 (m, 6 H), 1,57 - 1,72 (m, 1 H), 1,72 - 1,86 (m, 1 H), 1,72 - 1,87 (m, 1 H), 2,21 - 2,48 (m, 2 H), 3,20 - 3,36 (m, 1 H), 3,50 (m, J = 13,60 Hz, 1 H), 3,67 - 3,75 (m, 1 H), 3,88 (d, J = 18,84 Hz, 1 H), 4,28 - 4,46 (m, 2 H), 5,16 - 5,28 (m, 1 H), 7,17 (dd, J = 7,35, 1,32 Hz, 1 H), 7,27 - 7,44 (m, 7 H), 7,45 - 7,65 (m, 3 H), 7,90 - 8,00 (m, 1 H), 8,05 - 8,16 (m, 2 H), 10,28 (s, 1 H); MS m/z 524 (M+H)⁺, 546 (M+23)⁺, 522 (M-H)⁻.

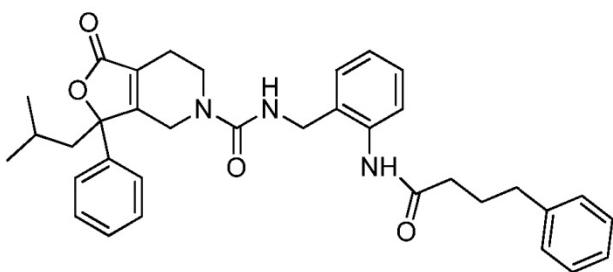
Ejemplo 6Fórmula química: C₃₃H₃₅N₃O₄

Peso molecular: 537,65

R06039-413

3-Isobutil-1-oxo-3-fenil-N-(2-(2-(fenilacetamido)bencil)-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. A una solución enfriada con hielo de 2-((3-isobutil-1-oxo-3-fenil-1,3,4,5,6,7-hexahidrofuro[3,4-c]piridin-5-carboxamido)metil)fenilcarbamato de *terc*-butilo (62 mg, 0,119 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió TFA (1 ml).

- 5 La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 horas y se concentró a sequedad para proporcionar *N*-(2-aminobencil)-3-isobutil-1-oxo-3-fenil-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)carboxamida. El residuo se añadió a una solución de ácido 2-fenilacético (32 mg, 0,238 mmol), BOP (79 mg, 0,179 mmol) y *N,N'*-diisopropiletilamina (62 mg, 0,477 mmol) en diclorometano (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción bruta se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna (12 g, SiO₂, 0 a 100 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 3-isobutil-1-oxo-3-fenil-N-(2-(2-fenilacetamido)bencil)-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida (66 mg, 93 %) como un aceite incoloro. RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,81 - 0,98 (m, 6 H), 1,65 (dd, *J* = 11,87, 6,59 Hz, 1 H), 1,73 - 1,84 (m, 1 H), 2,24 - 2,47 (m, 4 H), 3,30 (dt, *J* = 13,19, 6,22 Hz, 1 H), 3,52 (dt, *J* = 13,56, 5,09 Hz, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 3,91 (d, *J* = 18,84 Hz, 1 H), 4,21 - 4,48 (m, 2 H), 5,22 (s. a., 1 H), 6,97 - 7,09 (m, 1 H), 6,99 - 7,10 (m, 1 H), 7,18 (d, *J* = 6,78 Hz, 1 H), 7,23 - 7,47 (m, 9 H), 7,75 (s. a., 1 H), 7,96 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H), 9,65 (s. a., 1 H); MS *m/z* 538 (M+H)⁺, 560 (M+23)⁺, 536 (M-H)⁻.

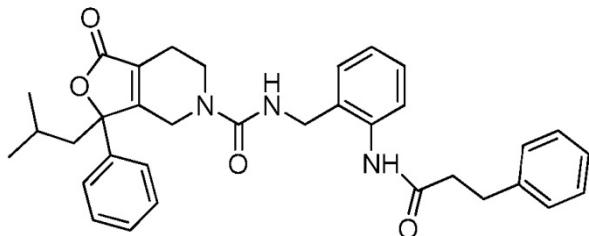
Ejemplo 7

Fórmula química: C₃₅H₃₉N₃O₄

Peso molecular: 565,70

R06039-414

3-Isobutil-1-oxo-3-fenil-N-(2-(4-fenilbutanamido)bencil)-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. El procedimiento descrito para R06039-413 se empleó para convertir el ácido 4-fenilbutanoico (32 mg, 0,191 mmol) en 3-isobutil-1-oxo-3-fenil-N-(2-(4-fenilbutanamido)bencil)-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida (39 mg, 72 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,83 - 0,96 (m, 6 H), 1,56 - 1,70 (m, 1 H), 1,71 - 1,85 (m, 1 H), 1,99 - 2,15 (m, 2 H), 2,23 - 2,41 (m, 3 H), 2,43 - 2,53 (m, 2 H), 2,68 - 2,77 (m, 2 H), 3,22 - 3,33 (m, 1 H), 3,51 (dt, *J* = 13,56, 5,27 Hz, 1 H), 3,83 - 3,93 (m, 1 H), 4,27 - 4,44 (m, 3 H), 5,23 (d, *J* = 4,90 Hz, 1 H), 7,01 - 7,11 (m, 1 H), 7,13 - 7,41 (m, 12 H), 8,05 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H), 9,68 (s, 1 H); MS *m/z* 566 (M+H)⁺, 566 (M+23)⁺, 564 (M-H)⁻.

Ejemplo 8

30

Fórmula química: C₃₄H₃₇N₃O₄

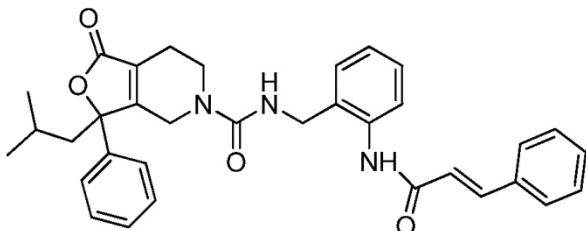
Peso molecular: 551,68

R06039-417

3-Isobutil-1-oxo-3-fenil-N-(2-(3-fenilpropanamido)bencil)-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. El procedimiento descrito para el R06039-413 se empleó para convertir el ácido 3-fenilpropioníco (29 mg, 0,191 mmol) en 3-isobutil-1-oxo-3-fenil-N-(2-(3-fenilpropanamido)bencil)-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida (34 mg, 71 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,80 - 0,97 (m, 6 H), 1,59 - 1,70 (m, 1 H), 1,75 (d, *J* = 14,32 Hz, 1 H), 2,21 - 2,48 (m, 2 H), 2,71 - 2,81 (m, 2 H), 3,02 - 3,11 (m, 2 H), 3,21 - 3,33 (m, 1 H), 3,49 (d,

$J = 13,56$ Hz, 2 H), 3,89 (s, 1 H), 4,20 -4,44 (m, 3 H), 5,02 - 5,13 (m, 1 H), 7,06 (d, $J = 1,13$ Hz, 1 H), 7,14 - 7,39 (m, 12 H), 8,05 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H); MS m/z 553 ($M+H$)⁺, 575 ($M+23$)⁺, 551 ($M-H$)⁻.

Ejemplo 9



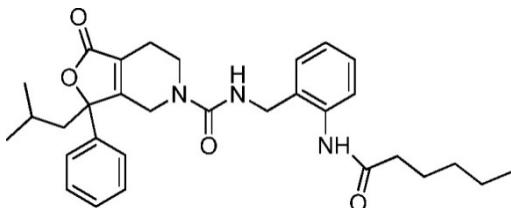
5 Fórmula química: C₃₄H₃₅N₃O₄

Peso molecular: 549,66

R06039-418

(*E*)-N-(2-cinamamidobencil)-3-isobutil-1-oxo-3-fenil-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. El procedimiento descrito para R06039-413 se empleó para convertir el ácido *trans*-fenil-propenoico (21 mg, 0,143 mmol) en (*E*)-N-(2-cinamamidobencil)-3-isobutil-1-oxo-3-fenil-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida (31 mg, 79 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,78 -0,97 (m, 6 H), 1,59 - 1,69 (m, 1 H), 1,69 - 1,84 (m, 1 H), 2,25 (dd, $J = 14,51$, 4,71 Hz, 1 H), 2,31 - 2,50 (m, 2 H), 3,24 - 3,39 (m, 1 H), 3,54 (dt, $J = 13,56$, 5,09 Hz, 2 H), 3,92 (dt, $J = 18,84$, 2,64 Hz, 1 H), 4,46 (dd, $J = 6,40$, 1,88 Hz, 2 H), 5,16 (s. a., 1 H), 6,86 (d, $J = 15,45$ Hz, 1 H), 7,02 - 7,12 (m, 1 H), 7,16 - 7,50 (m, 10 H), 7,57 - 7,66 (m, 2 H), 7,76 (d, $J = 15,82$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J = 7,91$ Hz, 1 H), 10,05 (s. a., 1 H); MS m/z 551 ($M+H$)⁺, 573 ($M+23$)⁺, 549 ($M-H$)⁻.

Ejemplo 10



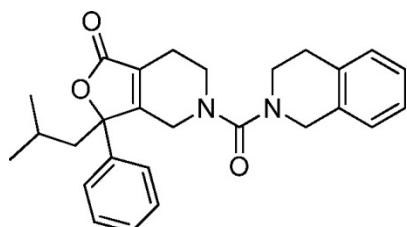
Fórmula química: C₃₁H₃₉N₃O₄

Peso molecular: 517,66

R06039-419

N-(2-Hexanamidobencil)-3-isobutil-1-oxo-3-fenil-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. El procedimiento descrito para R06039-413 se empleó para convertir el ácido hexanoico (17 mg, 0,143 mmol) en N-(2-hexanamidobencil)-3-isobutil-1-oxo-3-fenil-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida (28 mg, 76 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,81 - 0,98 (m, 9 H), 1,33 - 1,43 (m, 4 H), 1,61 - 1,85 (m, 4 H), 2,26 - 2,46 (m, 5 H), 3,22 - 3,39 (m, 1 H), 3,46 - 3,61 (m, 1 H), 3,82 - 3,96 (m, 1 H), 4,28 - 4,48 (m, 3 H), 5,16 (s. a., 1 H), 7,07 (d, $J = 7,16$ Hz, 1 H), 7,20 (dd, $J = 7,54$, 1,51 Hz, 1 H), 7,24 - 7,46 (m, 6 H), 8,07 (d, $J = 8,29$ Hz, 1 H), 9,58 (s. a., 1 H); MS m/z 519 ($M+H$)⁺, 540 ($M+23$)⁺, 517 ($M-H$)⁻.

Ejemplo 11

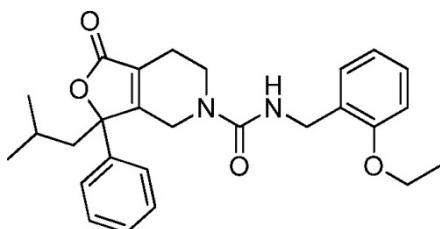


30 Fórmula química: C₂₇H₃₀N₂O₃

Peso molecular: 430,54

R06039-411

3-Isobutil-3-fenil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. El procedimiento descrito para R06039-275 se empleó para convertir el hidrocloruro de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (130 mg, 0,766 mmol) en 3-isobutil-3-fenil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (27 mg, 8 %). RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,81 - 0,99 (m, 6 H), 1,66 (dd, $.J = 6,78, 4,90$ Hz, 1 H), 1,75 - 1,86 (m, 1 H), 2,29 (dd, $.J = 14,69, 4,90$ Hz, 1 H), 2,47 (td, $.J = 4,99, 2,45$ Hz, 2 H), 2,90 (t, $.J = 5,65$ Hz, 2 H), 3,29 (dd, $.J = 6,78, 4,90$ Hz, 1 H), 3,36 - 3,48 (m, 1 H), 3,51 (t, $.J = 5,84$ Hz, 1 H), 3,77 - 3,90 (m, 1 H), 4,12 - 4,23 (m, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 7,07 (dd, $.J = 5,27, 3,77$ Hz, 1 H), 7,12 - 7,22 (m, 3 H), 7,28 - 7,44 (m, 5 H); MS *m/z* 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 453 ($\text{M}+23$) $^+$, 429 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

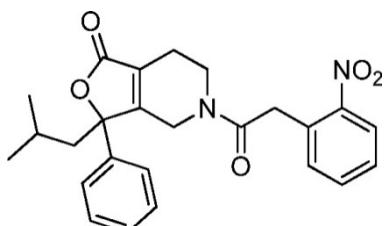
10 **Ejemplo 12**

Fórmula química: $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$

Peso molecular: 448,55

R06039-416

15 N-(2-Etoxicencil)-3-isobutil-1-oxo-3-fenil-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. A una solución de ácido 2-(2-nitrofenil)acético (79 mg, 0,435 mmol), 3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (50 mg, 0,184 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (112 mg, 0,870 mmol) en THF (5 ml) se añadió el reactivo BOP (144 mg, 0,326 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción bruta se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna (12 g, SiO_2 , 0 a 100 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 3-isobutil-5-(2-(2-nitrofenil)acetil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (57 mg, 60 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,80 - 1,01 (m, 6 H), 1,54 - 1,73 (m, 1 H), 1,74 - 1,87 (m, 1 H), 2,20 - 2,36 (m, 1 H), 2,37 - 2,63 (m, 2 H), 3,42 - 3,58 (m, 1 H), 3,76 - 3,92 (m, 1 H), 3,93 - 4,14 (m, 2 H), 4,40 (m, 1 H), 4,75 (d, $.J = 19,59$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,42 (m, 6 H), 7,42 - 7,53 (m, 1 H), 7,53 - 7,64 (m, 1 H), 8,04 - 8,16 (m, 1 H); MS *m/z* 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 457 ($\text{M}+23$) $^+$, 433 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

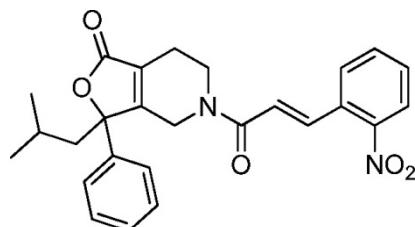
25 **Ejemplo 13**

Fórmula química: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$

Peso molecular: 434,48

R06039-421

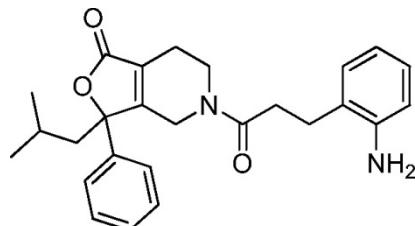
30 3-Isobutil-5-(2-(2-nitrofenil)acetil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. A una solución de ácido 2-(2-nitrofenil)acético (79 mg, 0,435 mmol), 3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (50 mg, 0,184 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (112 mg, 0,870 mmol) en THF (5 ml) se añadió el reactivo BOP (144 mg, 0,326 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción bruta se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna (12 g, SiO_2 , 0 a 100 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 3-isobutil-5-(2-(2-nitrofenil)acetil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (57 mg, 60 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,80 - 1,01 (m, 6 H), 1,54 - 1,73 (m, 1 H), 1,74 - 1,87 (m, 1 H), 2,20 - 2,36 (m, 1 H), 2,37 - 2,63 (m, 2 H), 3,42 - 3,58 (m, 1 H), 3,76 - 3,92 (m, 1 H), 3,93 - 4,14 (m, 2 H), 4,40 (m, 1 H), 4,75 (d, $.J = 19,59$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,42 (m, 6 H), 7,42 - 7,53 (m, 1 H), 7,53 - 7,64 (m, 1 H), 8,04 - 8,16 (m, 1 H); MS *m/z* 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 457 ($\text{M}+23$) $^+$, 433 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Ejemplo 14Fórmula química: C₂₆H₂₆N₂O₅

Peso molecular: 446,50

5 **R06039-422**

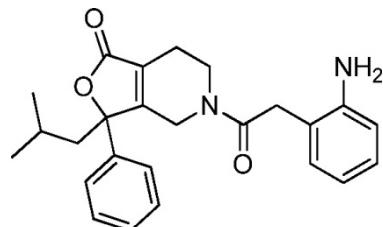
(*E*)-3-Isobutil-5-(3-(2-nitrofenil)acriloyl)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. El procedimiento descrito para R06039-421 se empleó para convertir el ácido (*E*)-3-(2-nitrofenil)acrílico (84 mg, 0,435 mmol) en (*E*)-3-isobutil-5-(3-(2-nitrofenil)acriloyl)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (90 mg, 92 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,82 - 0,89 (m, 3 H), 0,92 - 1,00 (m, 3 H), 1,54 - 1,77 (m, 1 H), 1,79 - 1,90 (m, 1 H), 2,35 (dd, .J = 14,51, 4,71 Hz, 1 H), 2,49 (s. a., 2 H), 3,45 - 3,64 (m, 1 H), 3,83 - 3,99 (m, 1 H), 4,02 - 4,19 (m, 1 H), 4,81 (d, .J = 19,59 Hz, 1 H), 6,72 (d, .J = 15,45 Hz, 1 H), 7,30 - 7,46 (m, 5 H), 7,49 - 7,71 (m, 3 H), 7,97 (d, .J = 15,45 Hz, 1 H), 8,06 (d, .J = 7,91 Hz, 1 H); MS m/z 447 (M+H)⁺, 469 (M+23)⁺, 445 (M-H)⁻.

Ejemplo 1515 Fórmula química: C₂₆H₃₀N₂O₃

Peso molecular: 418,53

R06039-423

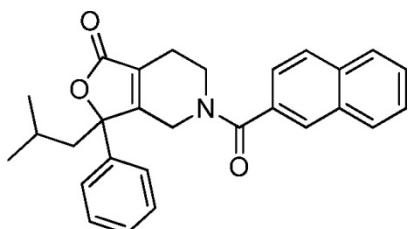
5-(3-(2-Aminofenil)propanoil)-3-isobutyl-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. A una solución de (*E*)-3-isobutil-5-(3-(2-nitrofenil)acriloyl)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (90 mg, 0,20 mmol) en etanol/acetato de etilo 3:1 (20 ml) se añadió Pd/C (al 10 %, 20 mg). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en atmósfera de H₂ (gas) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas, el filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (4 g, SiO₂, 0 a 50 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 5-(3-(2-aminofenil)propanoil)-3-isobutyl-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (54 mg, 64 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,82 - 0,98 (m, 6 H), 1,59-1,71 (m, 1 H), 1,73 - 1,87 (m, 1 H), 2,18 - 2,37 (m, 2 H), 2,72 (d, .J = 6,78 Hz, 2 H), 2,87 (d, .J = 6,78 Hz, 2 H), 3,22 - 3,33 (m, 1 H), 3,46 - 3,66 (m, 2 H), 3,77 - 3,89 (m, 2 H), 3,92 - 4,04 (m, 1 H), 4,60 - 4,74 (m, 1 H), 6,59 - 6,64 (m, 2 H), 6,96 - 7,07 (m, 2 H), 7,28 - 7,44 (m, 5 H); MS m/z 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 1630 Fórmula química: C₂₅H₂₈N₂O₃

Peso molecular: 404,50

R06039-424

5 5-(2-(2-Aminofenil)acetil)-3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. El procedimiento descrito para R06039-423 se empleó para convertir la 3-isobutil-5-(2-(2-nitrofenil)acetil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (40 mg, 75 %). RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,80 - 0,96 (m, 6 H), 1,58 - 1,70 (m, 1 H), 1,72 - 1,85 (m, 1 H), 2,14 - 2,40 (m, 2 H), 3,43 (ddd, J = 13,56, 7,91, 5,27 Hz, 1 H), 3,70 (s, 2 H), 3,80 - 4,02 (m, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 4,32 (s. a., 2 H), 4,73 (d, J = 19,59 Hz, 1 H), 6,64 - 6,75 (m, 2 H), 6,97 - 7,12 (m, 2 H), 7,29 - 7,45 (m, 5 H); MS m/z 405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 427 ($\text{M}+23$) $^+$, 403 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Ejemplo 17

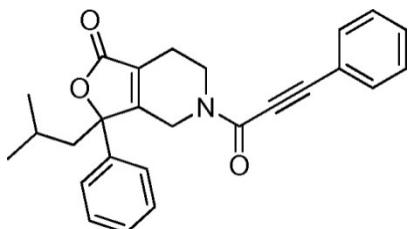
10

Fórmula química: $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_3$

Peso molecular: 425,52

R06039-427

15 5-(2-Naftoil)-3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. A una solución de 3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (50 mg, 0,184 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (71 mg, 0,552 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de 2-naftoilo (35 mg, 0,184 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, y después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla bruta se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna (4 g, SiO_2 , 0 a 30 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 5-(2-naftoil)-3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (68 mg, 87 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,77 - 1,08 (m, 6 H), 1,63 - 1,78 (m, 1 H), 1,79 - 1,95 (m, 1 H), 2,28 - 2,59 (m, 3 H), 3,28 - 3,60 (m, 1 H), 3,73 (s. a., 1 H), 4,09 - 4,27 (m, 1 H), 4,85 (s. a., 1 H), 7,29 - 7,51 (m, 6 H), 7,52 - 7,62 (m, 2 H), 7,77 - 7,98 (m, 4 H); MS m/z 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 449 ($\text{M}+23$) $^+$, 424 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

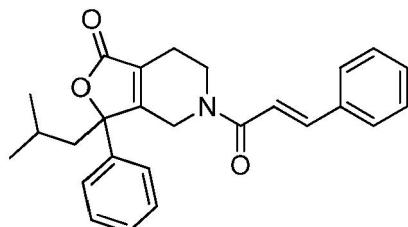
Ejemplo 1825 Fórmula química: $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_3$

Peso molecular: 399,48

R06039-428

30 3-Isobutil-3-fenil-5-(3-fenilpropioloil)-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. El procedimiento descrito para R06039-421 se empleó para convertir el ácido 3-fenilpropiólico (54 mg, 0,369 mmol) en 3-isobutil-3-fenil-5-(3-fenilpropioloil)-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (30 mg, 41 %). RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,84 - 0,99 (m, 6 H), 1,60 - 1,75 (m, 1 H), 1,77 - 1,93 (m, 1 H), 2,27 - 2,38 (m, 1 H), 2,42 - 2,56 (m, 2 H), 3,68 (ddd, J = 13,37, 7,72, 5,27 Hz, 1 H), 3,98 - 4,09 (m, 1 H), 4,16 - 4,26 (m, 1 H), 4,72 - 4,84 (m, 1 H), 7,29 - 7,50 (m, 9 H), 7,52 - 7,62 (m, 1 H); MS m/z 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 422 ($\text{M}+23$) $^+$, 398 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

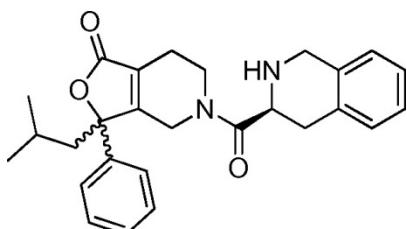
35

Ejemplo 19Fórmula química: C₂₆H₂₇NO₃

Peso molecular: 401,50

5 **R06039-429**

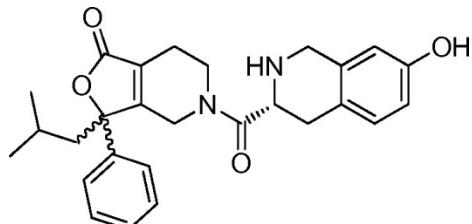
5-Cinamoil-3-isobutyl-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. El procedimiento descrito para R06039-421 se empleó para convertir el ácido cinámico (55 mg, 0,369 mmol) en 5-cinamoil-3-isobutyl-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 0,81 - 0,99 (m, 6 H), 1,56 - 1,74 (m, 1 H), 1,84 (dd, J = 14,69, 7,16 Hz, 1 H), 2,35 (dd, .J = 14,51, 4,71 Hz, 1 H), 2,48 (d, .J = 1,88 Hz, 2 H), 3,51 (d, .J = 5,27 Hz, 1 H), 3,93 (dt, .J = 9,04, 4,52 Hz, 1 H), 4,01 - 4,12 (m, 1 H), 4,85 (d, J = 19,59 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 15,45 Hz, 1 H), 7,28 - 7,45 (m, 8 H), 7,47 - 7,60 (m, 2 H), 7,69 (d, J = 15,45 Hz, 1 H); MS m/z 402 (M+H)⁺, 424 (M+23)⁺, 400 (M-H)⁻.

Ejemplo 2015 Fórmula química: C₂₇H₃₀N₂O₃

Peso molecular: 430,54

R06039-432

3-Isobutyl-3-fenil-5-((S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. A una solución de ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (147 mg, 0,369 mmol), 3-isobutyl-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (50 mg, 0,184 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (112 mg, 0,870 mmol) en THF (5 ml) se añadió el reactivo BOP (144 mg, 0,326 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se volvió a disolver en piperidina al 20 % en DMF (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción bruta se concentró y se purificó por cromatografía en columna (12 g, SiO₂, 0 a 100 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 3-isobutyl-3-fenil-5-((S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (54 mg, 68 %) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 0,81 - 1,01 (m, 6 H), 1,59 - 1,74 (m, 1 H), 1,75 - 1,88 (m, 1 H), 2,26 - 2,52 (m, 3 H), 2,71 - 2,85 (m, 1 H), 2,87 - 3,10 (m, 1 H), 3,37 - 3,72 (m, 2 H), 3,76 - 3,99 (m, 2 H), 4,00 - 4,15 (m, 3 H), 4,62 - 4,86 (m, 1 H), 7,01 - 7,22 (m, 4 H), 7,28 - 7,45 (m, 5 H); MS m/z 431 (M+H)⁺, 429 (M-H)⁻.

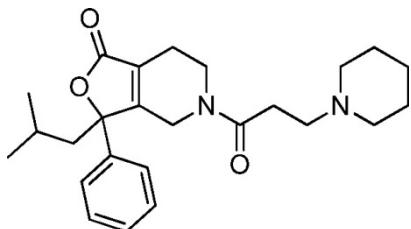
30 **Ejemplo 21**Fórmula química: C₂₇H₃₀N₂O₄

Peso molecular: 446,54

R06039-433

5 5-((*R*)-7-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carbonil)-3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. A una solución de ácido (*R*)-2-(terc-butoxicarbonil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (102 mg, 0,369 mmol), 3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (50 mg, 0,184 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (112 mg, 0,870 mmol) en THF (5 ml) se añadió el reactivo BOP (144 mg, 0,326 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y la mezcla de reacción bruta se concentró y se purificó por cromatografía en columna (12 g, SiO₂, 0 a 30 % de acetato de etilo en hexano). Las fracciones purificadas se volvieron a disolver en diclorometano (5 ml), se enfriaron a 0 °C y
10 se agitaron con TFA (1 ml) durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se volvió a disolver en diclorometano (20 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar 5-((*R*)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carbonil)-3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (55 mg, 67 %) como una mezcla de diastereoisómeros
15 en forma de sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,81 - 1,01 (m, 6 H), 1,58 - 1,88 (m, 2 H), 2,25 - 2,54 (m, 5 H), 2,65 - 2,97 (m, 2 H), 3,52 (d, *J* = 6,40 Hz, 1 H), 3,75 - 3,95 (m, 2 H), 3,98 - 4,11 (m, 3 H), 4,56 - 4,86 (m, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,59 - 6,73 (m, 1 H), 6,95 (t, *J* = 8,48 Hz, 1 H), 7,28 - 7,45 (m, 5 H); MS *m/z* 447 (M+H)⁺.

Ejemplo 22



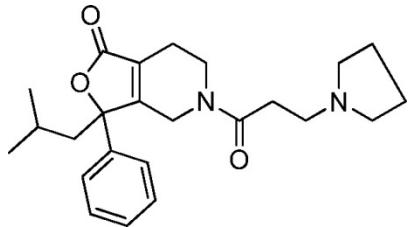
20 Fórmula química: C₂₅H₃₄N₂O₃

Peso molecular: 410,55

R06039-434

25 3-Isobutil-3-fenil-5-(3-(piperidin-1-il)propanoil)-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. El procedimiento descrito para R06039-421 se empleó para convertir el ácido 3-(piperidinil)propanoico (58 mg, 0,369 mmol) en 3-isobutil-3-fenil-5-(3-(piperidin-1-il)propanoil)-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (35 mg, 46 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,82 - 1,00 (m, 6 H), 1,44 (m, *J* = 5,30 Hz, 1 H), 1,53 - 1,72 (m, 6 H), 1,79 (dd, *J* = 14,51, 7,35 Hz, 1 H), 2,31 (dd, *J* = 14,51, 4,71 Hz, 1 H), 2,37 - 2,52 (m, 6 H), 2,55 - 2,70 (m, 4 H), 3,30 - 3,44 (m, 1 H), 3,73 (dt, *J* = 13,94, 4,90 Hz, 1 H), 3,96 (d, *J* = 19,59 Hz, 1 H), 4,72 (d, *J* = 19,59 Hz, 1 H), 7,29 - 7,47 (m, 5 H); MS *m/z* 411 (M+H)⁺, 409 (M-H)⁻.

30 **Ejemplo 23**



Fórmula química: C₂₄H₃₂N₂O₃

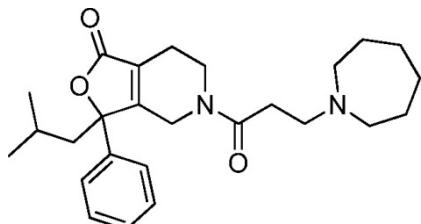
Peso molecular: 396,52

R06039-448

35 3-Isobutil-3-fenil-5-(3-(pirrolidin-1-il)propanoil)-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. El procedimiento descrito para R06039-421 se empleó para convertir el ácido 3-(pirrolidin-1-il)propanoico (53 mg, 0,368 mmol) en 3-isobutil-3-fenil-5-(3-(pirrolidin-1-il)propanoil)-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (10 mg, 15 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,81 - 1,00 (m, 6 H), 1,59 - 1,73 (m, 1 H), 1,74 - 1,88 (m, 4 H), 2,31 (dd, *J* = 14,51, 4,71 Hz, 2 H), 2,42 (d, *J* = 1,88 Hz, 2 H), 2,47 - 2,59 (m, 4 H), 2,59 - 2,70 (m, 2 H), 2,70 - 2,89 (m, 2 H), 3,37 (dt, *J* = 13,37, 6,50 Hz, 1 H), 3,73 (dt, *J* = 13,85, 4,94 Hz, 1 H), 3,89 - 4,05 (m, 1 H), 4,72 (d, *J* = 19,59 Hz, 1 H), 7,28 -
40 7,47 (m, 5 H); MS *m/z* 411 (M+H)⁺, 409 (M-H)⁻.

7,47 (m, 5 H); MS m/z 397 ($M+H$)⁺, 395 ($M-H$)⁻.

Ejemplo 24



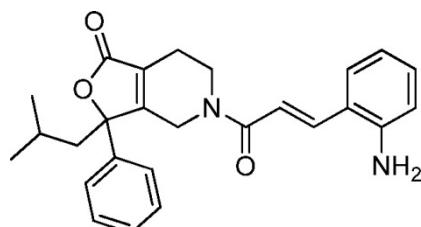
Fórmula química: $C_{26}H_{36}N_2O_3$

5 Peso molecular: 424,58

R06039-478

3-Isobutil-3-fenil-5-(3-(azepano-1-il)propanoilo)-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. El procedimiento descrito para R06039-421 se empleó para convertir el ácido 3-(azepano-1-il)propanoico¹ (53 mg, 0,368 mmol) en 3-isobutil-3-fenil-5-(3-(azepano-1-il)propanoilo)-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (40 mg, 52%). El producto deseado se purificó por cromatografía en columna (12 g, SiO_2 , 0 a 2,5 % de metanol en diclorometano) y HPLC semi-preparativa y se caracterizó como la sal del TFA. RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,80-0,89 (m, 3 H), 0,94 (d, $.J = 6,78$ Hz, 3 H), 1,56 - 2,05 (m, 11 H), 2,10 - 2,51 (m, 2 H), 3,01 (d, $.J = 4,90$ Hz, 4 H), 3,27 - 3,76 (m, 5 H), 4,01 (d, $.J = 19,59$ Hz, 2 H), 4,57 (s, 1 H), 7,30 - 7,49 (m, 5 H), 11,33 - 11,59 (m, 1 H); MS m/z 425 ($M+H$)⁺.

15 Ejemplo 25



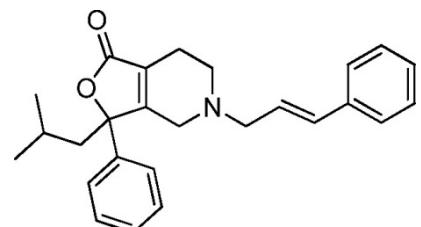
Fórmula química: $C_{26}H_{28}N_2O_3$

Peso molecular: 416,51

R06039-440

20 (*E*)-5-(3-(2-Aminofenil)acriolo)-3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. Una solución de (*E*)-3-isobutil-5-(3-(2-nitrofenil)acriolo)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahydropyridin-1(3H)-ona (25 mg, 0,092 mmol) y cloruro de estaño (II) hidrato (83 mg, 0,369 mmol) se calentó en metanol (15 ml) durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad, y se volvió a disolver en acetato de etilo (20 ml). La solución orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (4 g, SiO_2 , 0 a 5 % de cloroformo/metanol/hidróxido de amonio 80:18:2 en diclorometano) proporcionó (*E*)-5-(3-(2-aminofenil)acriolo)-3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona como un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,83 - 1,01 (m, 6 H), 1,62 - 1,75 (m, 1 H), 1,84 (dd, $.J = 14,69, 7,16$ Hz, 1 H), 2,35 (dd, $.J = 14,69, 4,52$ Hz, 1 H), 2,43 - 2,55 (m, 2 H), 3,51 (m, $.J = 5,70$ Hz, 1 H), 3,82 - 4,00 (m, 3 H), 4,09 (d, $.J = 19,59$ Hz, 1 H), 4,84 (d, $.J = 19,21$ Hz, 1 H), 6,66 - 6,86 (m, 3 H), 7,18 (t, $.J = 7,54$ Hz, 1 H), 7,29 - 7,48 (m, 6 H), 7,83 (d, $.J = 15,07$ Hz, 1 H); MS m/z 417 ($M+H$)⁺, 439 ($M+23$)⁺, 415 ($M-H$)⁻.

25 Ejemplo 26



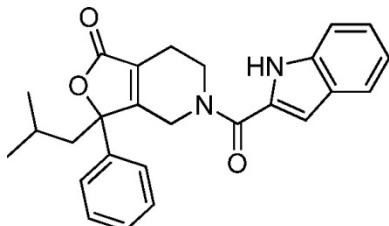
Fórmula química: C₂₆H₂₉NO₂

Peso molecular: 387,51

R06039-441

5-Cinamoil-3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. A una solución de 3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (50 mg, 0,184 mmol) en THF (5 ml) se añadió *trans*-cinamaldehído (49 mg, 0,369 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro (117 mg, 0,553 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y la solución orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (10 ml), salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (12 g, SiO₂, 0 a 20 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 5-cinamoil-3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (45 mg, 63 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 0,73 - 1,05 (m, 6 H), 1,54 - 1,84 (m, 2 H), 2,20 - 2,48 (m, 3 H), 2,52 - 2,66 (m, 1 H), 2,73 - 2,89 (m, 1 H), 2,99 - 3,14 (m, 1 H), 3,19 - 3,37 (m, 2 H), 3,43 (d, J = 17,71 Hz, 1 H), 6,23 (dt, J = 15,82, 6,59 Hz, 1 H), 6,44 - 6,57 (m, 1 H), 7,20 - 7,46 (m, 10 H); MS m/z 388 (M+H)⁺, 410 (M+23)⁺, 386 (M-H)⁻.

15 **Ejemplo 27**



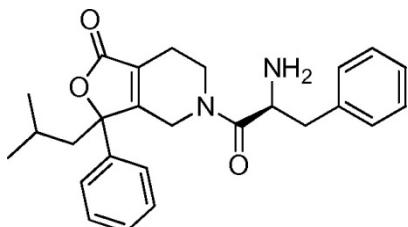
Fórmula química: C₂₆H₂₆N₂O₃

Peso molecular: 414,50

R06039-444

20 5-(1H-Indol-2-carbonil)-3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. El procedimiento descrito para R06039-421 se empleó para convertir el ácido 1H-indol-2-carboxílico (30 mg, 0,184 mmol) en 5-(1H-indol-2-carbonil)-3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (26 mg, 35 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 0,79 - 1,02 (m, 6 H), 1,62 - 1,77 (m, 1 H), 1,85 (dd, J = 14,51, 7,35 Hz, 1 H), 2,35 (dd, J = 14,69, 4,52 Hz, 1 H), 2,46 - 2,71 (m, 2 H), 3,73 - 3,89 (m, 1 H), 4,19 - 4,43 (m, 2 H), 4,82 (d, J = 19,59 Hz, 1 H), 6,76 (s. a., 1 H), 7,10 - 7,22 (m, 1 H), 7,27 - 7,48 (m, 7 H), 7,68 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 9,10 (s. a., 1 H); MS m/z 415 (M+H)⁺, 437 (M+23)⁺, 413 (M-H)⁻.

25 **Ejemplo 28**

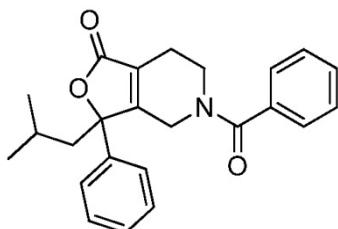


Fórmula química: C₂₆H₃₀N₂O₃

30 Peso molecular: 418,53

R06039-445

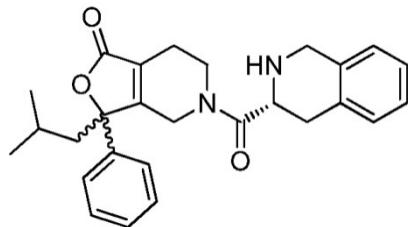
35 5-((S)-2-Amino-3-fenilpropanoilo)-3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. El procedimiento descrito para R06039-432 se empleó para convertir el ácido (S)-2-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-fenilpropanoico (30 mg, 0,184 mmol) en 5-((S)-2-amino-3-fenilpropanoilo)-3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. El producto deseado se purificó por cromatografía en columna (4 g, SiO₂, 0 a 10 % de cloroformo/metanol/hidróxido de amonio 80:18:2 en diclorometano) y se aisló como un sólido blanco (38 mg, 47 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 0,77 - 1,01 (m, 6 H), 1,59 - 1,87 (m, 2 H), 1,89 - 2,23 (m, 1 H), 2,30 (dd, J = 14,51, 4,71 Hz, 1 H), 2,68 - 3,05 (m, 4 H), 3,15 - 3,63 (m, 3 H), 3,83 - 4,00 (m, 2 H), 4,68 (dd, J = 19,59, 6,40 Hz, 1 H), 6,93 - 7,46 (m, 10 H); MS m/z 419 (M+H)⁺, 441 (M+23)⁺, 417 (M-H)⁻.

Ejemplo 29Fórmula química: C₂₄H₂₅NO₃

Peso molecular: 375,46

5 **R06039-446**

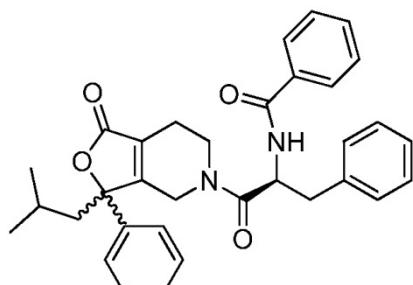
5-Benzoyl-3-isobutyl-3-fenil-4,5,6,7-tetrahydrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. El procedimiento descrito para R06039-427 se empleó para convertir el cloruro de benzoilo (35 mg, 0,184 mmol) en 5-benzoyl-3-isobutyl-3-fenil-4,5,6,7-tetrahydrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (38 mg, 55 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 0,78 - 1,06 (m, 6 H), 1,62 - 1,96 (m, 2 H), 2,27 - 2,59 (m, 3 H), 3,20 - 3,45 (m, 1 H), 3,54 - 3,81 (m, 1 H), 4,10 (d, J = 19,97 Hz, 1 H), 4,67 - 4,97 (m, 1 H), 7,30 - 7,56 (m, 10 H); MS m/z 376 (M+H)⁺, 398 (M+23)⁺, 374 (M-H)⁻.

Ejemplo 30Fórmula química: C₂₇H₃₀N₂O₃

Peso molecular: 430,54

15 **R06039-447**

3-Isobutyl-5-((R)-2-(tert-butoxycarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. El procedimiento descrito para R06039-433 se empleó para convertir el ácido (R)-2-(tert-butoxycarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxílico (102 mg, 0,368 mmol) en 3-isobutyl-5-((R)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (15 mg, 19 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 0,81 - 1,03 (m, 6 H), 1,58 - 1,74 (m, 1 H), 1,80 (dd, J = 14,69, 7,16 Hz, 1 H), 1,93 - 2,18 (m, 1 H), 2,26 - 2,64 (m, 3 H), 2,71 - 2,85 (m, 1 H), 2,98 (dd, J = 16,58, 11,30 Hz, 1 H), 3,36 - 3,76 (m, 1 H), 3,78 - 4,07 (m, 3 H), 4,08 - 4,17 (m, 2 H), 4,79 (d, J = 19,59 Hz, 1 H), 6,99 - 7,23 (m, 4 H), 7,29 - 7,46 (m, 5 H); MS m/z 431 (M+H)⁺, 429 (M-H)⁻.

Ejemplo 31

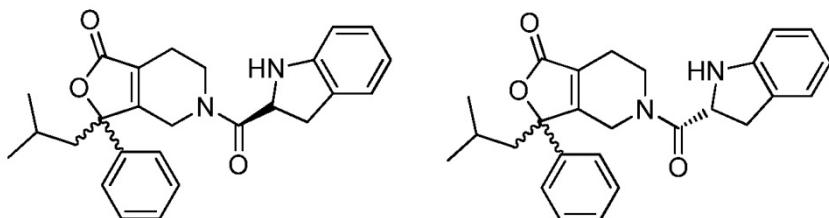
25

Fórmula química: C₃₃H₃₄N₂O₄

Peso molecular: 522,63

R06039-449

N-((2S)-1-(3-Isobutil-1-oxo-3-fenil-6,7-dihidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H,3H,4H)-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)benzamida. El procedimiento descrito para R06039-427 se empleó para convertir el cloruro de benzoilo (6 mg, 0,041 mmol) en 5-((S)-2-amino-3-fenilpropanoil)-3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (16 mg, 0,037 mmol) para proporcionar N-((2S)-1-(3-Isobutil-1-oxo-3-fenil-6,7-dihidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H,3H,4H)-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)benzamida. El producto deseado se purificó por cromatografía en columna (4 g, SiO₂, 0 a 100 % de diclorometano/éter dietílico en hexano) y se aisló como un aceite incoloro (13 mg, 69 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,76 - 0,95 (m, 6 H), 1,46 - 1,92 (m, 4 H), 2,06 - 2,39 (m, 2 H), 2,99 - 3,37 (m, 2 H), 3,40 - 3,62 (m, 1 H), 3,82 - 4,07 (m, 1 H), 4,60 (d, *J* = 19,59 Hz, 1 H), 5,15 - 5,30 (m, 1 H), 5,31 - 5,50 (m, 1 H), 6,94 - 7,57 (m, 13 H), 7,70 - 7,85 (m, 2 H); MS *m/z* 523 (M+H)⁺, 521 (M-H)⁻.

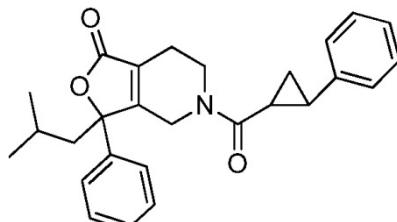
Ejemplo 32

Fórmula química: C₂₆H₂₈N₂O₃

Peso molecular: 416,51

R06039-450 y R06039-451

5-(Indolin-2-carbonil)-3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (mezcla de diastereoisómeros). El procedimiento descrito para R06039-421 se empleó para convertir el ácido indolin-2-carboxílico (60 mg, 0,368 mmol) en 5-(indolin-2-carbonil)-3-isobutil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. El producto deseado se purificó por cromatografía en columna (12 g, SiO₂, 0 a 2,5 % de metanol en diclorometano) y se aisló como una mezcla de diastereómeros. Diastereómeros A (punto superior en la TLC), aceite incoloro (28 mg, 369 %): RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,76 - 1,05 (m, 6 H), 1,60 - 1,87 (m, 2 H), 2,23 - 2,60 (m, 3 H), 3,09 (dd, *J* = 15,64, 5,09 Hz, 1 H), 3,44 - 3,61 (m, 2 H), 3,63 - 3,77 (m, 1 H), 4,04 (d, *J* = 19,59 Hz, 1 H), 4,24 - 4,46 (m, 1 H), 4,49 - 4,77 (m, 2 H), 6,67 - 6,86 (m, 2 H), 6,97 - 7,14 (m, 2 H), 7,28 - 7,47 (m, 5 H); MS *m/z* 417 (M+H)⁺, 439 (M+23)⁺, 415 (M-H)⁻. Diastereómeros B (punto inferior en la TLC), aceite incoloro (28 mg, 36 %): RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,80 - 1,01 (m, 6 H), 1,48 - 1,85 (m, 2 H), 2,25 - 2,56 (m, 2 H), 3,15 (dd, *J* = 15,64, 5,46 Hz, 1 H), 3,31 - 3,62 (m, 2 H), 3,74 - 3,87 (m, 1 H), 3,94 - 4,20 (m, 2 H), 4,35 - 4,46 (m, 1 H), 4,55 - 4,77 (m, 2 H), 6,70 - 6,83 (m, 2 H), 7,07 (d, *J* = 5,27 Hz, 2 H), 7,29 - 7,49 (m, 5 H); MS *m/z* 417 (M+H)⁺, 439 (M+23)⁺, 415 (M-H)⁻.

Ejemplo 33

30

Fórmula química: C₂₈H₂₇NO₃

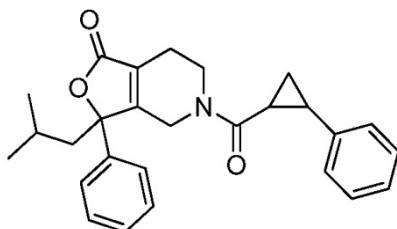
Peso molecular: 425,52

R06039-452

trans-3-Isobutil-3-fenil-5-(2-fenilciclopropanocarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. El procedimiento descrito para R06039-421 se empleó para convertir el ácido *trans*-2-fenilciclopropil carboxílico (60 mg, 0,368 mmol) en *trans*-3-isobutil-3-fenil-5-(2-fenilciclopropanocarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (29,3 mg, 38 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,83 - 0,99 (m, 6 H), 1,28 - 1,38 (m, 2 H), 1,59 - 1,74 (m, 2 H), 1,80 (dd, *J* = 14,51, 7,35 Hz, 1 H), 1,93 - 2,03 (m, 1 H), 2,25 - 2,56 (m, 3 H), 3,37 - 3,59 (m, 1 H), 3,80 - 4,04 (m, 1 H), 3,88 - 3,89 (m, 1 H), 4,74 (dd, *J* = 19,59, 14,69 Hz, 1 H), 7,11 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H), 7,17 - 7,43 (m, 8 H); MS

m/z 417 ($M+H$)⁺, 439 ($M+23$)⁺, 415 ($M-H$)⁻.

Ejemplo 34



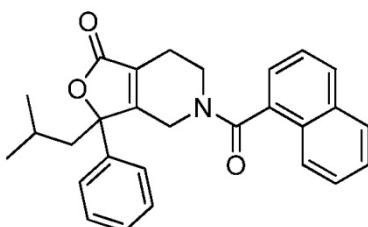
Fórmula química: $C_{28}H_{27}NO_3$

5 Peso molecular: 425,52

R06039-453

10 *cis*-3-Isobutil-3-fenil-5-(2-fenilciclopropanocarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. El procedimiento descrito para R06039-421 se empleó para convertir el ácido *cis*-2-fenilciclopropil carboxílico (60 mg, 0,368 mmol) en *cis*-3-isobutil-3-fenil-5-(2-fenilciclopropanocarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (25 mg, 33%). RMN de 1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,77 - 0,93 (m, 6 H), 1,18 - 1,38 (m, 2 H), 1,48 - 1,80 (m, 3 H), 1,88 (dt, $.J = 12,62, 6,12$ Hz, 1 H), 2,11 - 2,30 (m, 2 H), 2,46 - 2,58 (m, 1 H), 3,07 (ddd, $.J = 13,85, 9,51, 4,14$ Hz, 1 H), 3,43 - 3,55 (m, 1 H), 4,00 - 4,14 (m, 1 H), 4,70 (d, $.J = 19,59$ Hz, 1 H), 7,03 - 7,43 (m, 10 H); MS *m/z* 417 ($M+H$)⁺, 439 ($M+23$)⁺, 415 ($M-H$)⁻.

Ejemplo 35



15

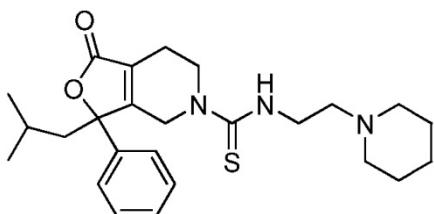
Fórmula química: $C_{28}H_{27}NO_3$

Peso molecular: 425,52

R06039-454

20 5-(1-Naftoil)-3-isobutyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona. El procedimiento descrito para R06039-421 se empleó para convertir el ácido 1-naftoico (63 mg, 0,368 mmol) en 5-(1-naftoil)-3-isobutyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (15,6 mg, 20 %). RMN de 1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,80 - 1,07 (m, 6 H), 1,65 - 1,82 (m, 1 H), 1,84 - 2,01 (m, 1 H), 2,23 (s. a., 1 H), 2,36 - 2,53 (m, 1 H), 3,04 - 3,30 (m, 1 H), 3,43 (td, $J = 8,95, 4,33$ Hz, 1 H), 3,63 - 4,12 (m, 1 H), 4,25 (t, $J = 19,78$ Hz, 1 H), 4,96 - 5,27 (m, 1 H), 7,31 - 7,59 (m, 8 H), 7,62 - 7,79 (m, 1 H), 7,81 - 7,98 (m, 3 H); MS *m/z* 426 ($M+H$)⁺, 448 ($M+23$)⁺, 424 ($M-H$)⁻.

Ejemplo 36



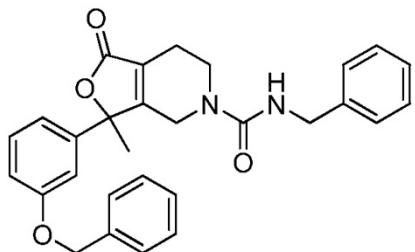
Fórmula química: $C_{25}H_{35}N_3O_2S$

Peso molecular: 441,63

R06039-237

3-Isobutil-1-oxo-3-fenil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carbotioamida. Una mezcla de 3-fenil-3-isobutil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (50 mg, 0,18 mmol) y 1-(isotiocianatoetil)piperidina (45,7 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se purificó en gel de sílice para dar el producto deseado (52 mg, 64,0 %). RMN de ^1H (300 Hz, CDCl_3) δ ppm: 0,87 (t, J = 6,0, 3 H), 0,96 (t, d = 6,0, 3 H), 1,40 - 1,63 (m, 6 H), 1,63 - 1,75 (m, 1 H), 1,78 - 1,90 (m, 1 H), 2,30 - 2,60 (m, 10 H), 2,58 - 2,70 (m, 3 H), 3,83 - 3,95 (m, 1 H), 4,26 (d, J = 18,0, 1 H), 5,17 (d, J = 18,0, 1 H), 7,02 (s. a., 1 H), 7,26 - 7,40 (m, 5 H).

5

Ejemplo 37

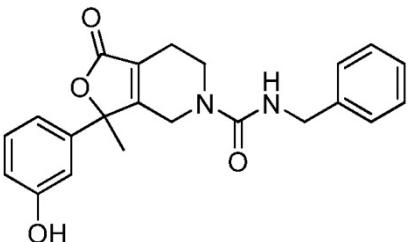
10 Fórmula química: $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$

Peso molecular: 468,54

R06039-244

N-Bencil-3-(3-(benciloxifenil)-3-metil-1-oxo-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. Una mezcla de 3-(3-benciloxifenil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (50 mg, 0,15 mmol) e isocianato de bencilo (27 μl , 0,22 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se purificó en gel de sílice para dar el producto deseado (43 mg, 61,6%). RMN de ^1H (300 Hz, CDCl_3) ppm: 1,84 (s, 3 H), 2,38 (s. a., 2 H), 3,26 - 3,32 (m, 1 H), 3,51 - 3,58 (m, 1 H), 3,79 (d, J = 18,0, 1 H), 4,37 - 4,30 (m, 3 H), 4,94 (t, J = 6,0, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 6,87 - 6,94 (m, 3 H), 7,24 - 7,39 (m, 11 H).

15

Ejemplo 38

20

Fórmula química: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$

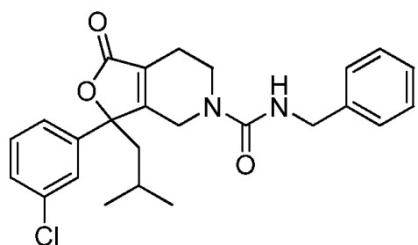
Peso molecular: 378,42

R06039-243

N-Bencil-3-(3-(hidroxifenil)-3-metil-1-oxo-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. Una mezcla de 3-(3-hidroxifenil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (75 mg, 0,31 mmol) e isocianato de bencilo (48 μl , 0,40 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se purificó en gel de sílice para dar el producto deseado (68 mg, 58,8%). RMN de ^1H (300 Hz, CDCl_3) δ ppm: 1,82 (s, 3 H), 2,39 (s. a., 2 H), 3,30 - 3,40 (m, 1 H), 3,42 - 3,55 (m, 1 H), 3,94 (d, J = 18,0, 1 H), 4,25 - 4,40 (m, 3 H), 4,97 (t, J = 6,0, 1 H), 6,77 - 6,84 (m, 2 H), 7,15 - 7,38 (m, 7 H).

25

Ejemplo 39



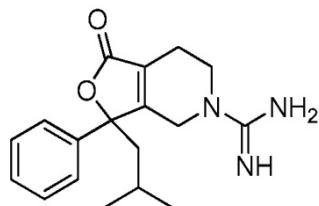
Fórmula química: C₂₅H₂₇ClN₂O₃

Peso molecular: 438,95

R06039-242

- 5 N-Bencil-3-(3-clorofenil)-3-isobutil-1-oxo-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. Una mezcla de 3-(3-clorofenil)-3-isobutil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (70 mg, 0,23 mmol) e isocianato de bencilo (42 µl, 0,34 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se purificó en gel de sílice para dar el producto deseado (105 mg, 100%). RMN de ¹H (300 Hz, CDCl₃) δ ppm: 0,85 (d, J = 6,0, 3H), 0,93 (d, J = 6,0, 3 H), 1,55 - 1,70 (m, 1 H), 1,72 - 1,82 (m, 1 H), 2,20 - 2,40 (m, 3 H), 3,15 - 3,29 (m, 1 H), 3,49 - 3,61 (m, 1 H), 3,89 (d, J = 18,0, 1 H), 4,39 (d, J = 3,0, 2 H), 4,48 (d, J = 18,0, 1 H), 5,22 (t, J = 6,0, 1 H), 7,14-7,38 (m, 9 H).
- 10

Ejemplo 40



Fórmula química: C₁₈H₂₃N₃O₂

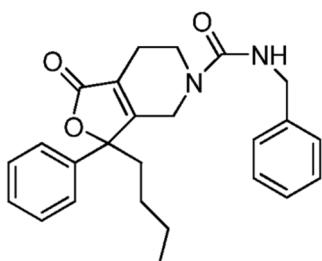
- 15 Peso molecular: 313,39

R06039-246

- 3-Isobutil-1-oxo-3-fenil-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboximidamida. Una mezcla de 3-fenil-3-isobutil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (170 mg, 0,60 mmol), 1,3-bis-*terc*-butoxicarbonil-2-metil-2-tiopseudourea (346 mg, 1,20 mmol), cloruro de mercurio (II) (281 mg, 0,60 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,20 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se agitó a 50 °C durante 20 h. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró. Se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el producto en bruto. El material se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

- 25 El compuesto anterior se disolvió en diclorometano (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 h. A continuación, se retiró el disolvente y el residuo resultante se recristalizó en acetato de etilo/éter de petróleo para dar el producto final como la sal de di-TFA (4,6 mg, 1,3 % en los dos pasos). RMN de ¹H (300 Hz, CD₃OD) δ ppm: 1,95 - 2,00 (m, 1 H), 2,43 - 2,50 (m, 1 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 3,68 - 3,76 (m, 1 H), 4,04 - 4,12 (m, 1 H), 4,54 - 4,60 (m, 1 H), 7,32 - 7,45 (m, 5 H).

Ejemplo 41



Fórmula química: C₂₅H₂₈N₂O₃

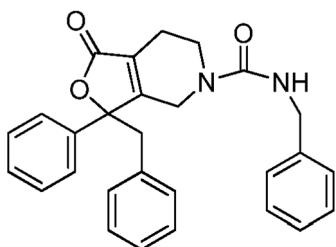
Peso molecular: 404,50

R06039-222

5 N-Bencil-3-butil-1-oxo-3-fenil-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5 (1H)-carboxamida. Se añadió isocianato de bencilo (0,02 g, 0,14 mmol) a una solución de 3-fenil-3-butil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (0,025 g, 0,09 mmol, preparado de manera análoga al compuesto **2**) en diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se purificó en gel de sílice para dar el producto deseado (0,018 g, 50 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 0,79 (t, J = 7,16 Hz, 3 H), 1,06 - 1,33 (m, 4 H), 1,83 - 1,97 (m, 1 H), 2,14 - 2,43 (m, 3 H), 3,18 - 3,31 (m, 1 H), 3,36 - 3,51 (m, 1 H), 3,85 (dt, J = 18,84, 2,64 Hz, 1 H), 4,26 - 4,39 (m, 3 H), 4,90 (t, J = 5,27 Hz, 1 H), 7,11 - 7,36 (m, 10 H).

10

Ejemplo 42



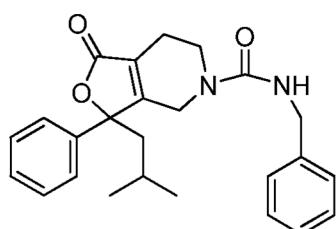
Fórmula química: C₂₈H₂₆N₂O₃

Peso molecular: 438,52

15 **R06039-225**

N,3-dibencil-1-oxo-3-fenil-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. Se añadió isocianato de bencilo (0,026 g, 0,2 mmol) a una solución de 3-fenil-3-bencil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (0,05 g, 0,16 mmol, preparado de manera análoga al compuesto **2**) en diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se purificó en gel de sílice para dar el producto deseado (0,036 g, 50 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 1,93 - 2,08 (m, 1 H), 2,11 - 2,23 (m, 1 H), 3,11 - 3,35 (m, 2 H), 3,39 - 3,49 (m, 1 H), 3,52 - 3,62 (m, 1 H), 3,97 - 4,08 (m, 1 H), 4,42 (dd, J = 5,27, 2,64 Hz, 2 H), 4,59 (dt, J = 19,12, 2,12 Hz, 1 H), 4,90 (t, J = 5,46 Hz, 1 H), 7,15 - 7,47 (m, 15 H).

Ejemplo 43

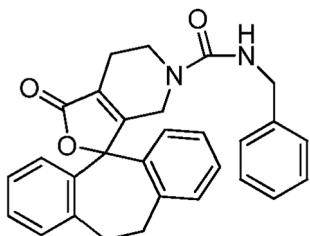


25 Fórmula química: C₂₅H₂₈N₂O₃

Peso molecular: 404,50

R06039-226

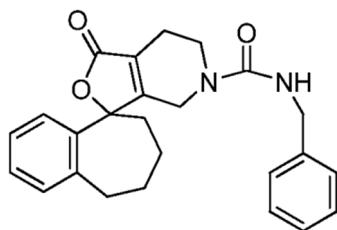
N-bencil-3-isobutil-1-oxo-3-fenil-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. Se añadió isocianato de bencilo (0,029 g, 0,22 mmol) a una solución de 3-fenil-3-isobutil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (0,05 g, 0,184 mmol, preparado de manera análoga al compuesto **2**) en diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se purificó en gel de sílice para dar el producto deseado (0,051 g, 68 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 0,85 (d, J = 6,40 Hz, 3 H), 0,89 - 0,98 (m, 3 H), 1,65 (ddd, J = 13,56, 6,78, 4,90 Hz, 1 H), 1,73 - 1,87 (m, 1 H), 2,24 - 2,40 (m, 3 H), 3,27 (ddd, J = 5,65 Hz, 2 H), 4,49 (dt, J = 19,12, 2,12 Hz, 1 H), 5,00 (t, J = 5,46 Hz, 1 H), 7,21 - 7,42 (m, 10 H).

Ejemplo 44Fórmula química: C₂₉H₂₆N₂O₃

Peso molecular: 450,53

5 **R06039-221**

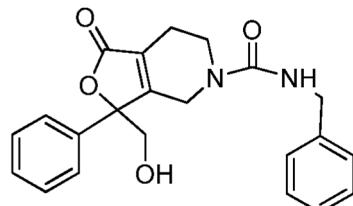
10 N-bencil-1'-oxo-1',4',6',7',10,11-hexahidro-5'H-spiro[dibenzo[a,d][7]anuleno-5,3'-furo[3,4-c]piridin]-5'-carboxamida. Se añadió isocianato de bencilo (0,03 g, 0,21 mmol) a una solución de 1',4',6',7',10,11-hexahidro-5'H-spiro[dibenzo[a,d][7]anuleno-5,3'-furo[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (0,053 g, 0,14 mmol, preparado de manera análoga al compuesto **2**) en diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se purificó en sílice para dar el producto deseado (0,048 g, 76 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 2,49 (tt, *J* = 5,32, 2,59 Hz, 2 H), 3,05 - 3,19 (m, 4 H), 3,44 (t, *J* = 5,65 Hz, 2 H), 4,08 - 4,12 (m, 2 H), 4,34 (d, *J* = 5,27 Hz, 2 H), 4,85 (t, *J* = 5,27 Hz, 1 H), 7,12 - 7,34 (m, 13 H).

Ejemplo 4515 Fórmula química: C₂₅H₂₆N₂O₃

Peso molecular: 402,49

R06039-233

20 N-bencil-1'-oxo-6,6',7,7',8,9-hexahidro-1'H-spiro[benzo[7]anuleno-5,3'-furo[3,4-c]piridin]-5'(4'H)-carboxamida. Se añadió isocianato de bencilo (0,033 g, 0,25 mmol) a una solución de 6',7,7',8,9-hexahidro-1'H-spiro[benzo[7]anuleno-5,3'-furo[3,4-c]piridin]-1(3H)-ona (0,068 g, 0,25 mmol, preparado de manera análoga al compuesto **2**) en diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se purificó en gel de sílice para dar el producto deseado (0,071 g, 71 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1,62 - 1,77 (m, 1 H), 1,79 - 2,11 (m, 4 H), 2,12 - 2,27 (m, 1 H), 2,35 - 2,44 (m, 2 H), 2,78 - 2,92 (m, 1 H), 2,99 - 3,12 (m, 1 H), 3,53 (td, *J* = 5,56, 2,07 Hz, 2 H), 4,18 - 4,32 (m, 1 H), 4,33 - 4,45 (m, 3 H), 5,14 (t, *J* = 5,46 Hz, 1 H), 6,91 - 6,98 (m, 1 H), 7,07 - 7,38 (m, 8 H).

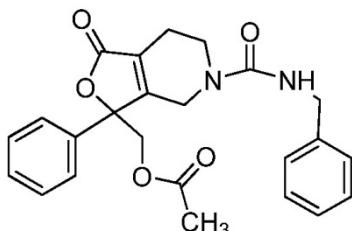
Ejemplo 46Fórmula química: C₂₂H₂₂N₂O₄

Peso molecular: 378,42

R06039-240

N-bencil-3-(hidroximetil)-1-oxo-3-fenil-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. Se añadió isocianato de bencilo (0,069 g, 0,52 mmol) a una solución de 3-fenil-3-hidroximetil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (0,128 g, 0,52 mmol, preparado de manera análoga al compuesto **2**) en diclorometano (10 ml) y se agitó a

5 temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se purificó en sílice para dar el producto deseado (0,101 g, 51 %). RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 2,18 - 2,47 (m, 2 H), 3,19 - 3,31 (m, 1 H), 3,63 (dt, J = 13,75, 4,99 Hz, 1 H), 3,94 - 4,07 (m, 3 H), 4,07 - 4,18 (m, 1 H), 4,35 (d, J = 5,65 Hz, 2 H), 4,47 (d, J = 18,84 Hz, 1 H), 5,50 (t, J = 5,65 Hz, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 4 H), 7,27 - 7,42 (m, 6 H).

Ejemplo 47

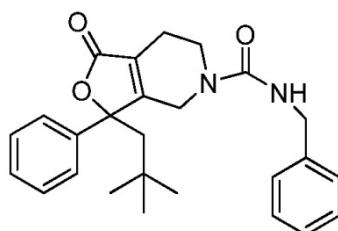
10

Fórmula química: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$

Peso molecular: 420,46

R06039-241

Acetato de (5-(bencilcarbamoyl)-1-oxo-3-fenil-1,3,4,5,6,7-hexahidrofuro[3,4-c]piridin-3-il)metilo. R06039-240 (0,050 g, 0,13 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y NEt_3 (16 mg, 0,016 mmol), y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de acetilo (13 mg, 0,16 mmol) a la mezcla de reacción, se agitó a 0 °C durante 30 min y se concentró a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (4 g, SiO_2 , 0 a 100 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar acetato de (5-(bencilcarbamoyl)-1-oxo-3-fenil-1,3,4,5,6,7-hexahidrofuro[3,4-c]piridin-3-il)metilo (0,031 g, 57 %). RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 2,00 (s, 3 H), 2,42 (tt, J = 4,85, 2,68 Hz, 2 H), 3,33 (ddd, J = 13,66, 6,50, 5,09 Hz, 1 H), 3,58 - 3,69 (m, 1 H), 4,01 (dt, J = 18,84, 2,64 Hz, 1 H), 4,35 - 4,45 (m, 3 H), 4,50 (d, J = 12,06 Hz, 1 H), 4,85 (d, J = 12,06 Hz, 1 H), 4,94 (t, J = 5,46 Hz, 1 H), 7,23 - 7,45 (m, 10 H).

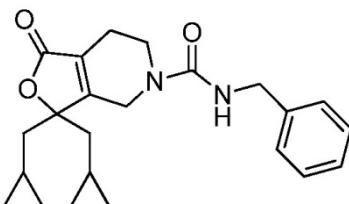
Ejemplo 48Fórmula química: $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3$

25 Peso molecular: 430,62

R06039-245

N-Bencil-3-neopentil-1-oxo-3-fenil-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. Se añadió isocianato de bencilo (0,02 g, 0,15 mmol) a una solución de 3-fenil-3-neopentil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (0,043 g, 0,15 mmol, preparado de manera análoga al compuesto **2**) en diclorometano (10 ml) y se agitó a 30 temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se purificó en sílice para dar el producto deseado (0,041 g, 63 %). RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,87 (s, 9 H), 1,88 (d, J = 14,88 Hz, 1 H), 2,28 - 2,43 (m, 2 H), 2,38 (d, J = 14,88 Hz, 1 H), 3,16 - 3,28 (m, 1 H), 3,53 (s, 1 H), 3,96 (dt, J = 19,03, 2,50 Hz, 1 H), 4,42 (d, J = 5,65 Hz, 2 H), 4,59 (s, 1 H), 4,88 - 4,99 (m, 1 H), 7,20 - 7,41 (m, 10 H).

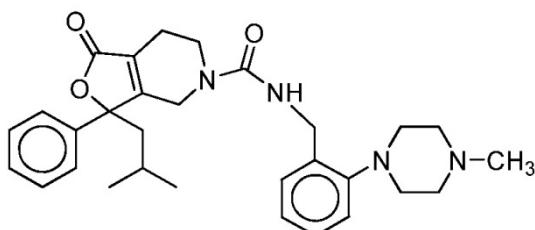
35

Ejemplo 49Fórmula química: C₂₃H₃₈N₂O₃

Peso molecular: 390,56

5 **R06039-270**

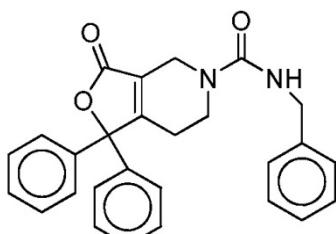
10 *N*-Bencil-3,3-diisobutil-1-oxo-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. Se añadió isocianato de bencilo (0,04 g, 0,3 mmol) a una solución de 3,3-diisobutil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (0,075 g, 0,30 mmol, preparado de manera análoga al compuesto **2**) en diclorometano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se purificó en sílice para dar el producto deseado (0,042 g, 36 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,75 - 0,93 (m, 12 H), 1,39 - 1,60 (m, 4 H), 1,77 - 1,92 (m, 2 H), 2,28 - 2,45 (m, 2 H), 3,36 - 3,55 (m, 2 H), 4,03 - 4,18 (m, 2 H), 4,34 - 4,48 (m, 2 H), 4,85 - 5,03 (m, 1 H), 7,17 - 7,39 (m, 5 H).

Ejemplo 5015 Fórmula química: C₃₀H₅₀N₄O₃

Peso molecular: 514,74

R06039-286

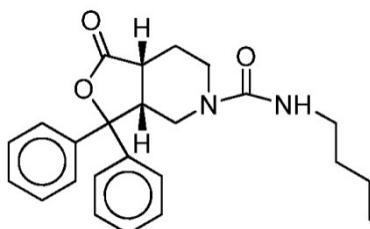
20 3-Isobutil-*N*-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil)-1-oxo-3-fenil-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. Se utilizó un procedimiento análogo al descrito para R06039-275 para convertir [2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanamina en 3-ciclohexil-3-isobutil-*N*-(2-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)metil)-1-oxo-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida usando trifosgeno y trietilamina. RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,82 - 0,90 (m, 3 H), 0,90 - 1,00 (m, 3 H), 1,58 - 1,73 (m, 1 H), 1,74 - 1,88 (m, 1 H), 2,25 - 2,46 (m, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,49 - 2,67 (m, 4 H), 2,98 (t, J = 4,90 Hz, 4 H), 3,23 - 3,38 (m, 1 H), 3,55 (dt, J = 13,56, 5,09 Hz, 1 H), 3,93 (dt, J = 19,21, 2,64 Hz, 1 H), 4,43 - 4,59 (m, 3 H), 6,05 (t, J = 5,27 Hz, 1 H), 7,02 - 7,19 (m, 2 H), 7,22 - 7,43 (m, 7 H).

Ejemplo 51Fórmula química: C₂₇H₄₂N₂O₃

Peso molecular: 442,63

R06039-202

N-Bencil-3-oxo-1,1-difenil-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. El compuesto del título se sintetizó de manera análoga a R06039-222, excepto porque la 3-diisopropilamidopiridina se acopló a la benzofenona para proporcionar el producto intermedio 1,1-difenilfuro[3,4-c]piridin-3-ona. El 1,1-difenilfuro[3,4-c]piridin-3-ona se redujo de manera análoga al 3,3-difenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-3-ona (compuesto 2) para dar 1,1-difenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-3-ona. A continuación, se añadió isocianato de bencilo (0,023 g, 0,17 mmol) a una solución de 1,1-difenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-3-ona (0,05 g, 0,17 mmol) en diclorometano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se purificó en gel de sílice para dar el producto deseado (0,038 g, 50%). RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 3,66 - 3,70 (dd, 2 H, J = 6 Hz), 4,10-4,15 (m, 2 H), 4,34 - 4,42 (dd, 2 H, J = 6 Hz), 5,09 (t, 1 H, J = 6 Hz), 7,20 - 7,38 (m, 15 H).

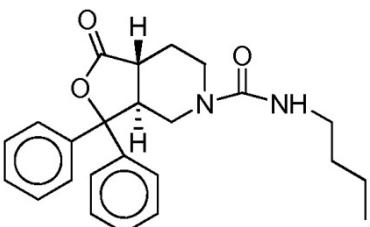
Ejemplo 52

Fórmula química: $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$

Peso molecular: 404,59

R06039-211

(*cis* 3a,7a)-*N*-Butil-1-oxo-3,3-difenilhexahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. 3,3-Difenil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (0,16 g, 0,55 mmol) en MeOH a 10 °C (20 ml) se trató con NaBH_4 (0,11 g, 3,0 mmol) y NiCl_2 hidrato (0,04 g, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se volvió negra y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NaHCO_3 (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó sobre sílice (cloroformo/MeOH/ NH_4OH , 80:18:2) para dar 0,67 mg (42 %) de *cis* 1,1-difenil-hexahidrofuro[3,4-c]piridin-3-ona. El producto se trató con isocianato de butilo de manera análoga a R06039-221 para dar (*cis* 3a,7a)-*N*-butil-1-oxo-3,3-difenilhexahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,92 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,24 - 1,52 (m, 4 H), 1,75 - 1,92 (m, 1 H), 2,10 (d, J = 13,94 Hz, 1 H), 2,28 (dd, J = 14,13, 11,87 Hz, 1 H), 2,77 - 2,96 (m, 2 H), 3,11 - 3,28 (m, 2 H), 3,47 - 3,62 (m, 2 H), 3,91 (dd, J = 14,32, 5,65 Hz, 1 H), 4,40 (t, J = 5,27 Hz, 1 H), 7,17 - 7,38 (m, 6 H), 7,42 - 7,48 (m, 2 H), 7,50 - 7,59 (m, 2 H).

Ejemplo 53

30 Fórmula química: $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$

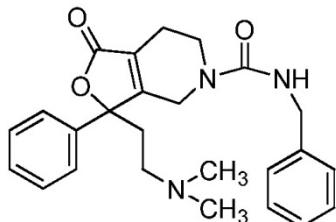
Peso molecular: 404,59

R06039-212

(*trans* 3a,7a)-*N*-Butil-1-oxo-3,3-difenilhexahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. *cis* 1,1-Difenilhexahidrofuro[3,4-c]piridin-3-ona (0,12 g, 0,41 mmol) se trató con NaH (60 %, 0,04 g, 1,02 mmol) en THF y se dejó en agitación durante 30 min a 0 °C. Se diluyó la solución con H_2O (20 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas resultantes se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. La mezcla se trató con isocianato de butilo de manera análoga a R06039-221. La mezcla resultante de isómeros *cis* y *trans* se purificó por HPLC preparativa para dar el isómero *trans* puro con un rendimiento de un 23 %. RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-

d) δ ppm: 0,94 (t, J = 7,16 Hz, 3 H), 1,30-1,71 (m, 6 H), 2,10 - 2,43 (m, 2 H), 2,59 - 2,90 (m, 2 H), 3,16 - 3,38 (m, 2 H), 3,74 (d, J = 12,43 Hz, 1 H), 4,49 (s. a., 1 H), 4,96 (d, J = 10,55 Hz, 1 H), 7,12 - 7,22 (m, 2 H), 7,28 - 7,44 (m, 6 H), 7,51 - 7,59 (m, 2 H).

Ejemplo 54



5

Fórmula química: C₂₅H₂₉N₃O₃

Peso molecular: 419,52

R06039-231

10 N-Bencil-3-(2-(dimetilamino)ethyl)-1-oxo-3-fenil-3,4,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-5(1H)-carboxamida. Se añadió isocianato de bencilo (0,017 g, 0,13 mmol) a una solución de 3-fenil-3-(2-dimetilamino)ethyl-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (0,037 g, 0,13 mmol, preparado de manera análoga al compuesto 2) en diclorometano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se purificó en gel de sílice para dar el producto deseado (0,015 g, 27 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 2,15 - 2,19 (m, 6 H), 2,20 - 2,53 (m, 6 H), 3,23 - 3,38 (m, 1 H), 3,59 (d, J = 13,56 Hz, 1 H), 3,86 - 3,98 (m, 1 H), 4,38 - 4,44 (m, 2 H), 4,49 (t, J = 2,07 Hz, 1 H), 4,98 (s. a., 1 H), 7,20 - 7,44 (m, 10 H).

Ensayos biológicos

In vitro

Ejemplo 55: Ensayos de unión

20 Determinaciones funcionales: para la identificación de antagonistas funcionales en el receptor de NPS se utilizaron células RD-HGA16 (Molecular Devices), una línea celular CHO que sobreexpresa la proteína Gq promiscua Ga16 de manera estable. Se crearon dos líneas celulares individuales que expresan de manera estable cada una de las variantes del receptor de NPS (NPS Ile 260 107 y Asn107). Las células se cargaron con el colorante sensible al calcio calcium3 (Molecular Devices) durante 1 h y los compuestos se sometieron a ensayo en experimentos separados para determinar la actividad intrínseca y la capacidad de inhibir la actividad de NPS, medida mediante la movilización de calcio en el ensayo FlexStation. Los valores de la Ke del compuesto de ensayo se determinaron realizando una curva semilogarítmica de concentración-respuesta a NPS de 8 puntos en presencia y ausencia de una sola concentración del compuesto de ensayo. Los valores de CE50 se calcularon para NPS (A) y NPS + compuesto de ensayo (A0), y se utilizaron para calcular la Ke del compuesto de ensayo. Se ajustó una ecuación logística de tres parámetros para los datos de concentración-respuesta con Prism (v5 para Windows, GraphPad Software; San Diego, CA) para calcular los valores de CE50.

25 Para estos experimentos se utilizaron al menos dos concentraciones diferentes del compuesto de ensayo, que se eligieron de tal manera que por lo menos causaran un desplazamiento hacia la derecha de 4 veces en la CE50 de NPS. La Ke se calculó usando la fórmula: Ke = [L]/(DR-1), donde [L] es igual a la concentración del compuesto de ensayo en el ensayo y DR es igual a la relación de las dosis (A0/A). Los datos representan la media ± SE de al menos tres experimentos independientes.

In vivo

40 Procedimientos para la inhibición de la estimulación locomotora inducida por NPS: se usaron ratones C57BL6 macho en todas las pruebas. A los ratones se les inyectó ICV NPS (0,01, 0,1, 1 nmol) o solución salina como control (vol. total: 2 μl). Al mismo tiempo, se administró una inyección IP de antagonista y se monitorizó la actividad locomotora. El campo abierto consta de cuatro cámaras de actividad adyacentes (cada una de 50 x 50 x 50 cm) monitorizadas por un sistema automatizado de control del movimiento por vídeo (Polytrack, San Diego Instruments). La actividad locomotora se grabó durante más de 10 min. La zona central imaginaria se define como un cuadrado de 15 x 15 cm en el centro de cada área de observación. La iluminación en la zona central es de 150 lux. Se cuantificaron la marcha hacia atrás, hacia arriba y la actividad horizontal y se determinó la significación estadística.

45 **Laberinto en cruz elevado.** El laberinto en cruz elevado se compone de dos brazos abiertos (30 x 5 cm) y dos brazos con paredes laterales (30 x 5 x 15 cm) conectados por una plataforma central (5 x 5 cm). La intensidad de la

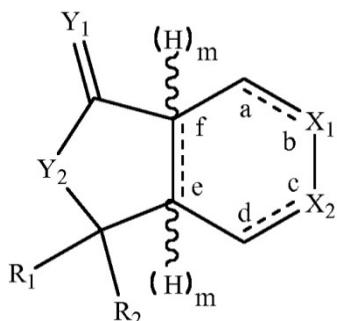
- luz en los brazos abiertos es de 150 lux. Todo el aparato está elevado 75 cm por encima del suelo. Las pruebas de comportamiento se inician colocando un ratón en la zona central mirando hacia un brazo cerrado, que suele ser el primero en el que entra el animal. El comportamiento exploratorio se monitoriza con el mismo sistema de control de movimiento por vídeo que para el campo abierto durante un período de 5 min. El número de entradas en los brazos abiertos, el tiempo y la distancia recorrida en los brazos abiertos y cerrados, la actividad general y la latencia hasta la primera entrada en un brazo abierto se registran y cuantifican de forma automática. Las entradas se definen como el paso del centro del cuerpo de un animal a una nueva zona. La administración del compuesto de ensayo se lleva a cabo como se describe para la prueba de campo abierto.
- 5

Referencias

- (1) Sato, S.S.; Miyajima, N.; Yoshimura, K., 2002. Novel G-protein coupled receptor protein and DNA thereof. *Solicitud internacional de patente WO 02/31145 A1*
- 5 (2) Xu, Y. L.; Reinscheid, R. K.; Huitron-Resendiz, S.; Clark, S. D.; Wang, Z.; Lin, S. H.; Brucher, F. A.; Zeng, J.; Ly, N. K.; Henriksen, S. J.; de Lecea, L.; Civelli, O. Neuropeptide S: a neuropeptide promoting arousal and anxiolytic-like effects. *Neuron* 2004, 43, 487-497.
- 10 (3) Rizzi, A.; Vergura, R.; Marzola, G.; Ruzza, C.; Guerrini, R.; Salvadori, S.; Regoli, D.; Calo, G. Neuropeptide S is a stimulatory anxiolytic agent: a behavioural study in mice. *Br. J. Pharmacol.* 2008.
- 15 (4) Reinscheid, R. K.; Xu, Y. L.; Okamura, N.; Zeng, J.; Chung, S.; Pai, R.; Wang, Z.; Civelli, O. Pharmacological characterization of human and murine neuropeptide s receptor variants. *J Pharmacol Exp Ther* 2005, 315, 1338-1345.
- (5) Meis, S.; Bergado-Acosta, J. R.; Yanagawa, Y.; Obata, K.; Stork, O.; Munsch, T. Identification of a neuropeptide S responsive circuitry shaping amygdala activity via the endopiriform nucleus. *PLoS ONE* 2008, 3, e2695.
- (6) Gottlieb, D. J.; O'Connor, G. T.; Wilk, J. B. Genome-wide association of sleep and circadian phenotypes. *BMC Med Genet* 2007, 8 Suppl 1, S9.

REIVINDICACIONES

1. Un antagonista del receptor de neuropéptido S que comprende un compuesto de estructura (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 (I)

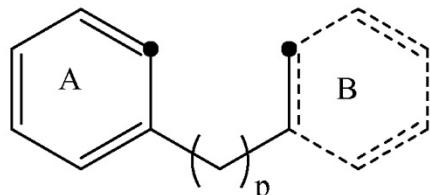
donde las líneas discontinuas denotan un enlace saturado o insaturado, con la condición de que, o bien todas las líneas discontinuas denotan un enlace insaturado, o sólo la línea discontinua entre e y f es un enlace insaturado o ninguna de las líneas discontinuas denotan un enlace insaturado;

10 X₁ es CH, CH₂, N o N-R₃ y X₂ es CH cuando X₁ es N, X₂ es CH₂ cuando X₁ es N-R₃, X₂ es N cuando X₁ es CH y X₂ es N-R₃ cuando X₁ es CH₂;

m es 0 o 1;

las líneas onduladas representan enlaces conectados a átomos de carbono que tienen configuración *cis* o *trans*; Y₁ es O o S; Y₂ es O, N o CH₂;

R₁ y R₂ son, conjuntamente, la estructura (II):



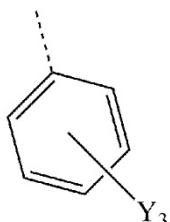
15

(II)

donde p es 0 o 2 si el anillo B está presente y p es 2 si el anillo B no está presente; o

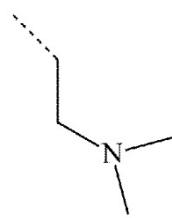
20 R₁ y R₂ son cada uno, independientemente, alcohol metílico, fenilo, alquilo C₁₋₈ de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo C₆₋₁₀ o heterociclo, arilo sustituido, tiofeno, furano o una de las siguientes estructuras:

(1d)

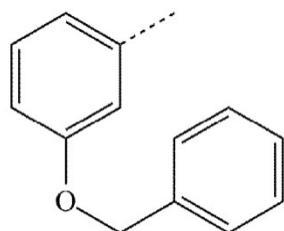


donde Y₃ puede estar en cualquier posición del anillo y es H, halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ o CF₃;

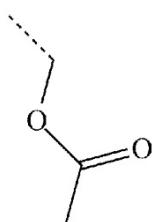
(1e)



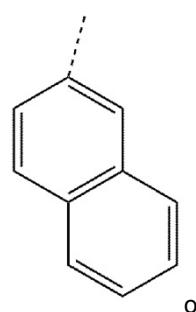
(1f)



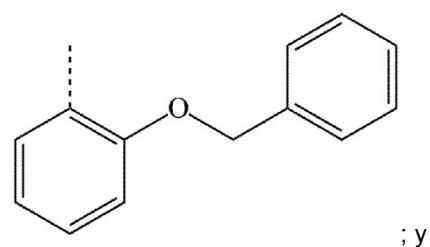
(1g)



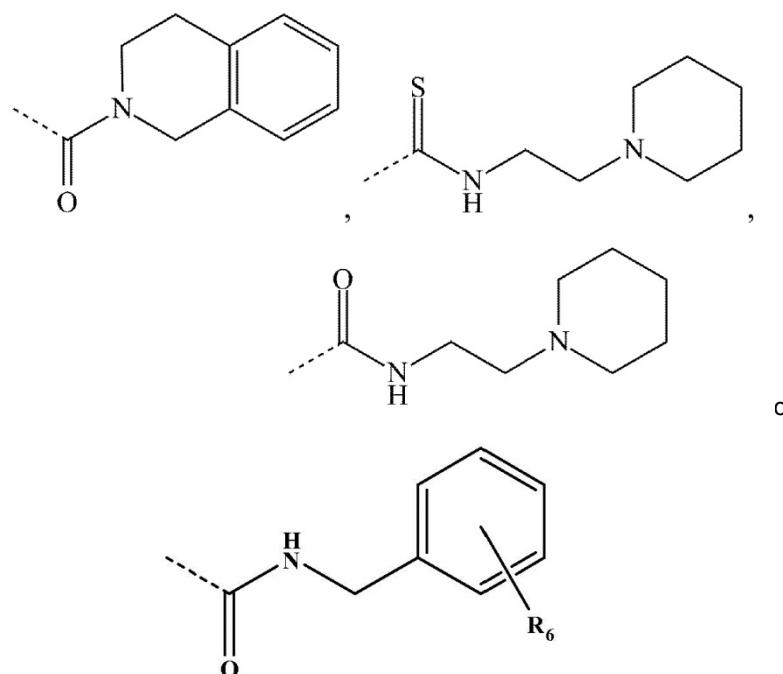
(1h)



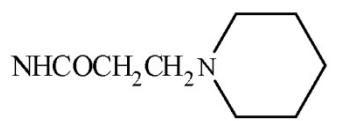
(1i)



10 R₃ es -C(=NH)NH₂, -CONH(CH₂)₃CH₃, -CONH(CH₂)₄CH₃,

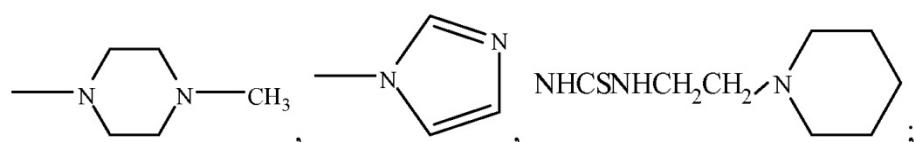


donde R_6 puede estar en cualquier posición del anillo y es H, NH₂, NHCOCH₃, -OCH₂CH₃,



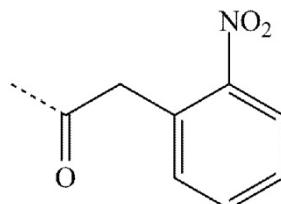
NHCO(CH₂)₄CH₃, N(CH₃)₂, NHCOOC(CH₃)₃, halógeno,

5

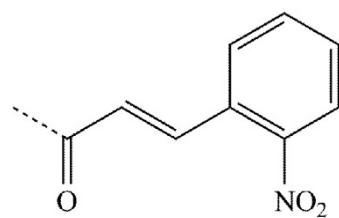


o R_3 es una de las siguientes estructuras:

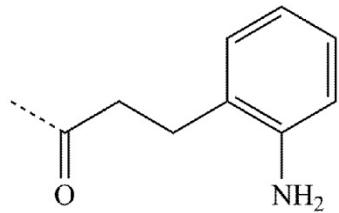
(3a)



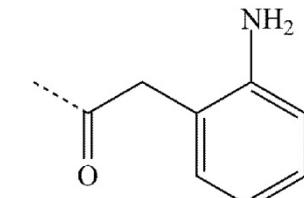
10 (3b)



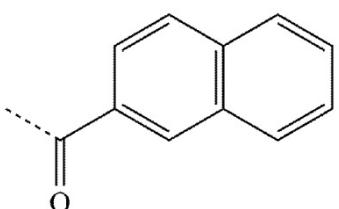
(3c)



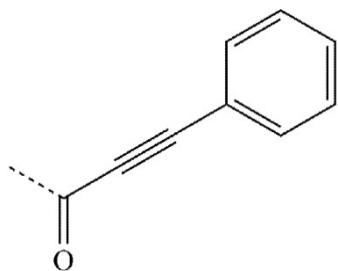
(3d)



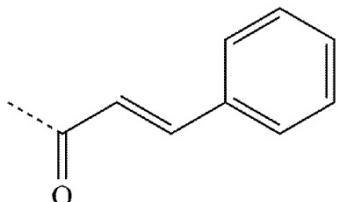
(3e)



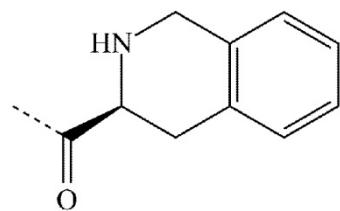
(3f)



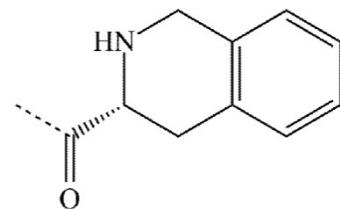
(3g)



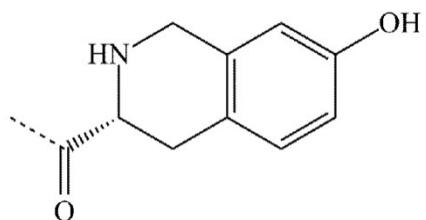
(3h)



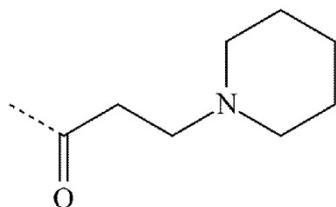
(3i)



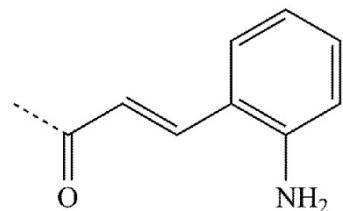
(3j)



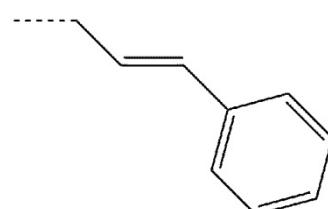
(3k)



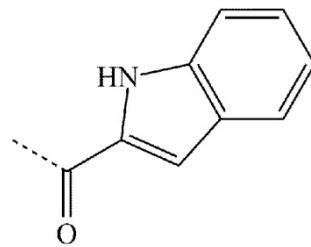
(3l)



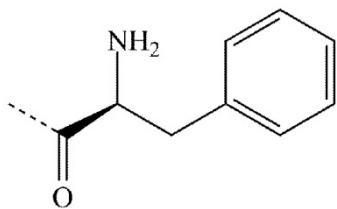
(3m)



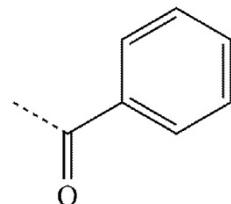
(3n)



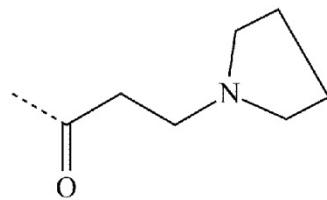
(3o)



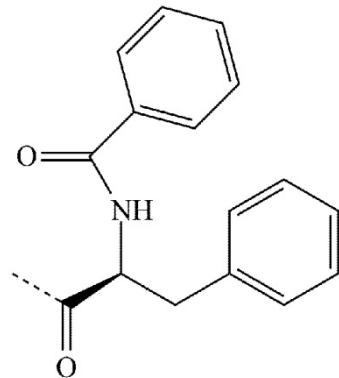
(3p)



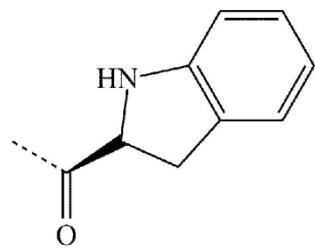
(3q)



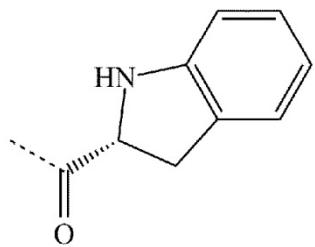
(3r)



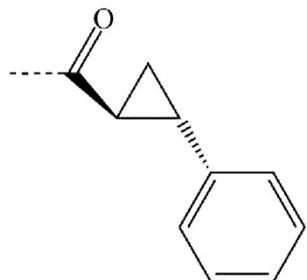
(3s)



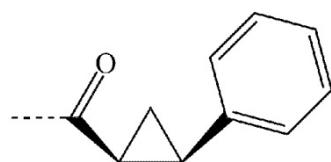
(3t)



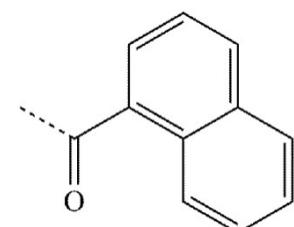
(3u)



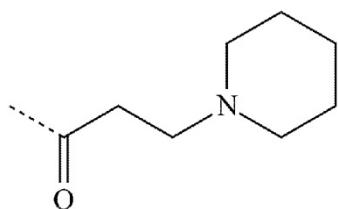
(3v)



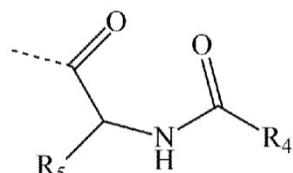
(3w)



(3x)

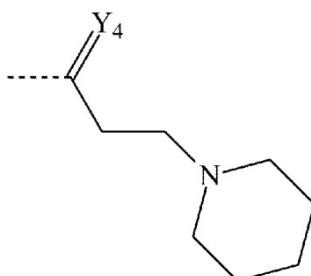


(3y)



- 5 donde R_5 es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo C_{6-10} , heterociclo, arilo sustituido, tiofeno sustituido, furano, pirrol, una cadena lateral de aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácido no natural seleccionado del grupo que consiste en norleucina, ciclohexilalanina, homociclohexilalanina, ciclohexilglicina, ácido 2-amino isobutírico, 3-ciclopentilalanina, norvalina y homofenilalanina; y R_4 es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo C_{6-10} , heterociclo, arilo sustituido, tiofeno sustituido, furano, pirrol o H; o

(3z)

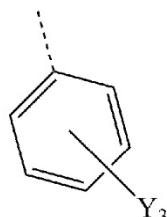


10

donde Y_4 puede ser O o S.

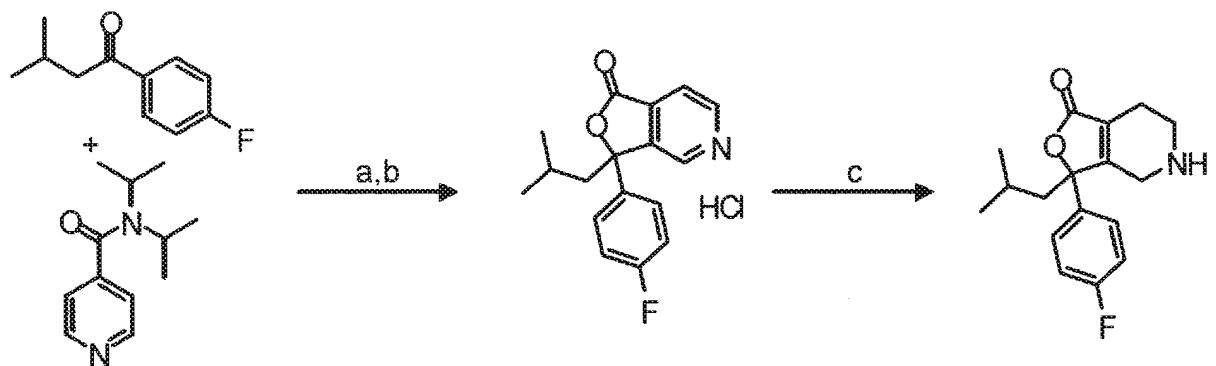
con la condición de que el compuesto no es 1,1-difenil-furo[3,4-c]piridin-(1H)-3-ona, 3,3-difenil-furo[3,4-c]piridin-1(3H)-ona o 3,3-di-(4-hidroxifenil)furo[3,4-c]piridin-(1H)-3-ona.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R_1 es fenilo.
- 15 3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R_2 es isobutilo.
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R_1 es fenilo y R_2 es isobutilo.
5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X_2 es $N-R_3$ y X_1 es CH_2 .
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 son cada uno, independientemente, arilo que tiene halógenos en la posición 3 y 4 de forma independiente, arilo que tiene un grupo alcoxi, metoxi, etoxi, benciloxi o hidroxilo en las posiciones 2 y 3 de forma independiente, arilo que tiene un grupo trifluorometilo en la posición 4, o una de las siguientes estructuras:



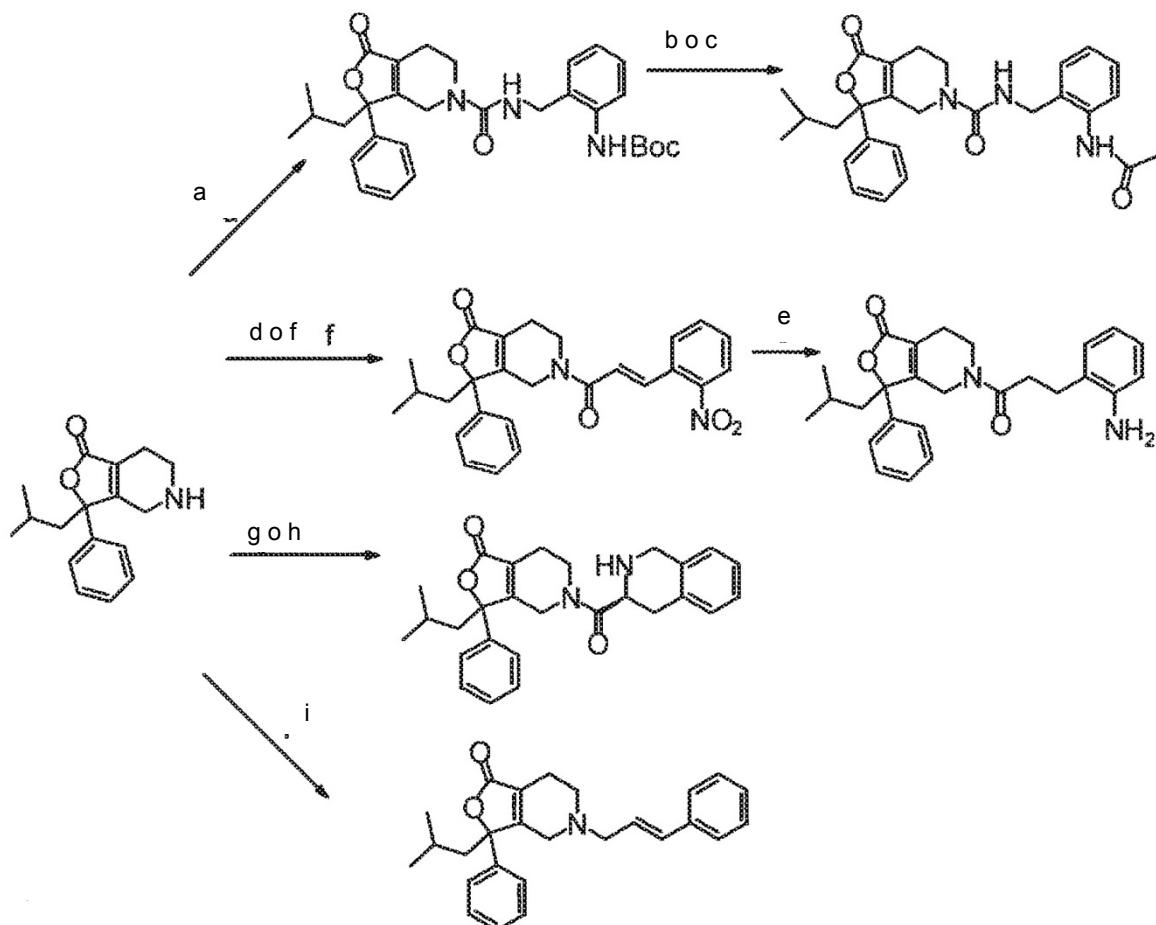
20 donde Y_3 puede estar en cualquier posición del anillo y es H, halógeno, OH, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} o CF_3 .

7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se une a receptor(es) del neuropéptido S, excluyendo el neuropéptido S de dicho(s) receptor(es).
8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se une a receptor(es) del neuropéptido S, desplazando el neuropéptido S de dicho(s) receptor(es).
- 5 9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto antagonista de un receptor del neuropéptido S de la reivindicación 1 y un vehículo fisiológicamente aceptable.
- 10 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de al menos una enfermedad o afección atribuibles a la unión de un agonista al receptor del neuropéptido S en un sujeto que se selecciona del grupo que consiste en aves, anfibios, peces y mamíferos, en el que la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en abuso de sustancias, recaída en el abuso de sustancias, trastornos de pánico, fobias, trastorno de estrés postraumático y trastornos del sueño incluida la narcolepsia.
11. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el abuso de sustancias se selecciona del grupo que consiste en adicción a los opiáceos, adicción a la cocaína, adicción a la nicotina y adicción al alcohol.



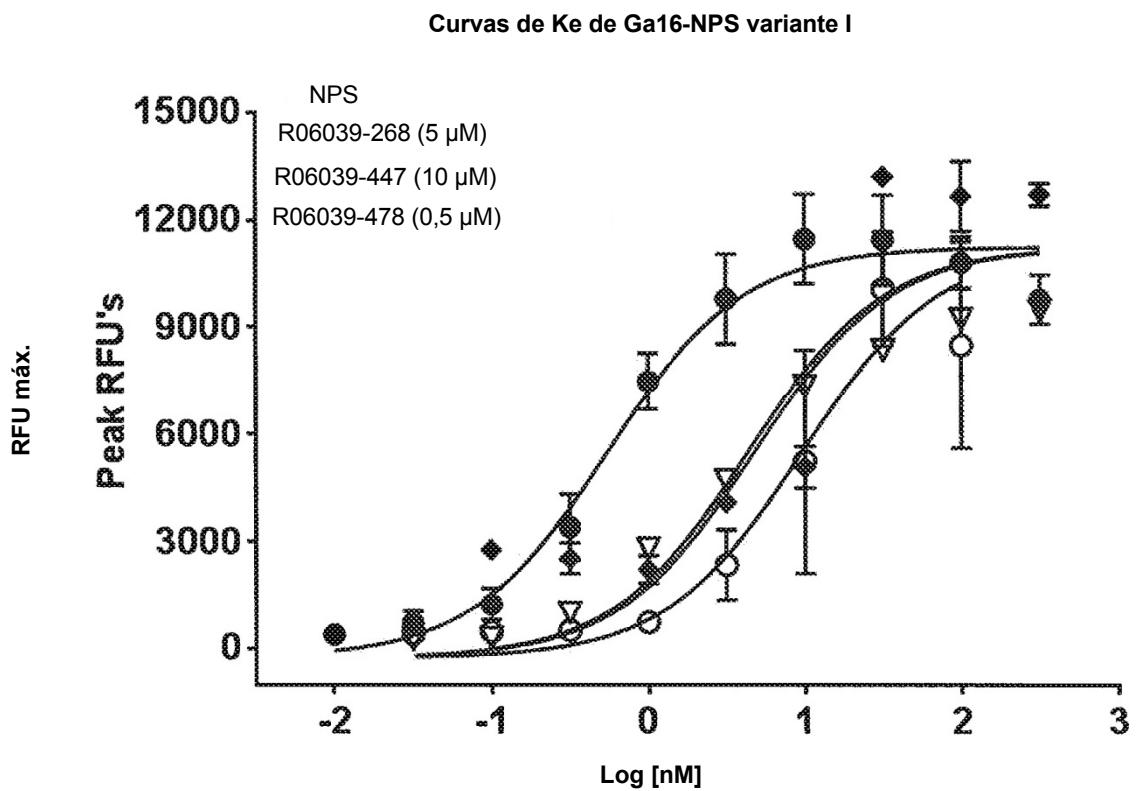
Los reactivos y condiciones comprenden: 1) LDA, Et₂O, -78 °C, 4-fluorofenil-isovalerofenona; b) HCl 6 N; c) H₂ (40 psi), PtO₂, EtOH, HCl.

FIG. 1



Reactivos y condiciones: a) trifosgeno, NEt_3 2-(aminometil)-fenilcarbamato de *terc*-butilo. THF , 0°C a Ta; b) 1. TFA , CH_2Cl_2 ; 2. $-\text{NEt}_3$ -cloruro de acetilo. CH_2Cl_2 ; c) 1. TFA , CH_2Cl_2 ; 2. BOP , *N,N*-diisopropiletilamina, ácido acético. CH_2Cl_2 ; d) BOP , *N,N*-diisopropiletilamina, ácido *E*-3-(2-nitrofenil)acrílico. CH_2Cl_2 ; e) H_2 (1 atm), Pd/C al 10 %, EtOH/EtOAc ; f) NEt_3 , cloruro de *E*-3-(2-nitrofenil)acrilóilo, THF ; g) 1. BOP , *N,N*-diisopropiletilamina, ácido (S)-2-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico; 2. piperidina, DMF ; h) 1. BOP , *N,N*-diisopropiletilamina, Ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico; 2. TFA , CH_2Cl_2 ; i) *trans*-cinamaldehído, $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$, THF .

FIG. 2



	NPS	R06039-268 (5 μM)	R06039-447 (10 μM)	R06039-478 (0,5 μM)
Inferior	= -242,7	= -242,7	= -242,7	= -242,7
Superior	= 11271	= 11271	= 11271	= 11271
LogCE50	-0,2614	0,6754	0,6361	0,9802
CE50	0,5477	4,736	4,326	9,554
Rango	= 11514	= 11514	= 11514	= 11514

FIG. 3